Untersuchungen in der Pyrazol- und Pyrazolinreihe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Philosophischen Fakultät der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Ernst Cauer
aus Marburg

Marburg-Lahn 1928
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Von der Philosophischen Fakultät der Universität Marburg
als Dissertation angenommen am 17. Januar 1928.

Berichterstatter:
Geh. Reg.-Rat Professor Dr. K. v. Auwers.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556026_0117

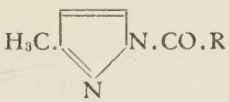
Theoretischer Teil.

Für Pyrazole, die nicht am Stickstoff substituiert sind, ist die Gleichwertigkeit ihrer 3- und 5-Stellung charakteristisch, was beispielsweise in der Identität des 3-Methyl-pyrazols mit dem 5-Methyl-pyrazol zum Ausdruck kommt:

Substitution des Iminowasserstoffatomes hebt die Identität auf und bedingt Isomerie. Bei den N-Acylderivaten ist nun das eine Isomere so labil, daß es sich meist der Beobachtung entzieht.

Ein eingehendes Studium dieser Verhältnisse versprach interessante Aufschlüsse über die feinsten im Molekül wirksamen Kräfte, wie sie im vorliegenden Fall schon die sonst so indifferente Alkylgruppe ausübt.

Aus Gründen, auf die ich nicht näher eingehen will, glaubten v. Auwers und Daniel[1]) für die stabilen Körper die Struktur eines 1-Acyl-3-methyl-pyrazols wahrscheinlich gemacht zu haben:

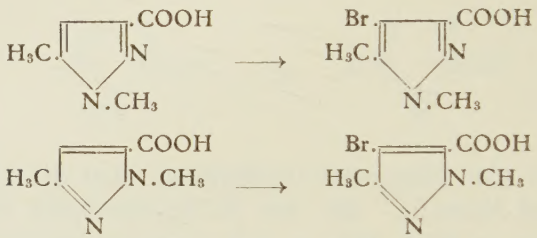


Eine genaue Entscheidung stand jedoch noch aus. Sie schien umso wünschenswerter, als durch spätere Untersuchungen die Unzuverlässigkeit der damals angewandten Methoden erwiesen worden war.

1) J. pr. (2) **110**, 247 (1925).

A. Versuche zu Konstitutionsbeweisen auf Grund der Victor-Meyer'schen Esterifizierungsregel.

v. Auwers und Hollmann haben zur Konstitutionsbestimmung der isomeren Alkylpyrazole eine Methode ausgearbeitet, deren Prinzip im folgenden kurz besprochen sei: Ausgehend von Beobachtungen Victor Meyers, daß sich eine Säure mit 2 ortho-Substituenten garnicht oder zum mindesten schwer verestern läßt, führten die beiden Autoren die isomeren Dimethyl-pyrazol-carbonsäuren, die sie durch Methylierung und nachfolgende Verseifung des 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäureesters erhalten hatten, in ihre 4-Bromderivate über:



und prüften ihr Verhalten bei der Esterifizierung. Verwendung von 3%iger methylalkoholischer Salzsäure erlaubte ganz allgemein die Strukturbestimmung, sowie auch, wenn ein Isomerengemisch vorlag, die Trennung der beiden Säuren. Die Konstitution der carboxyl-freien Dialkylpyrazole folgte dann aus den Ergebnissen der Brenzreaktion.

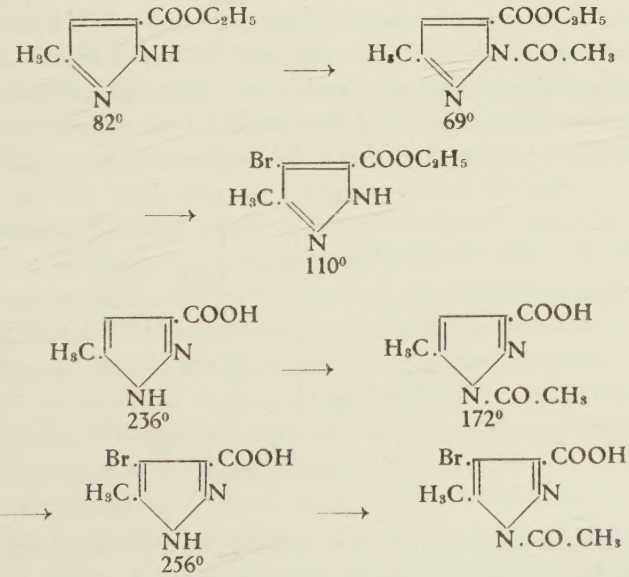
Diese Methode hat sich als sehr leistungsfähig erwiesen und zur Aufklärung schwerwiegender Irrtümer in der Pyrazolchemie geführt.

Auf die mir gestellte Aufgabe angewandt, versagte sie jedoch, wenigstens in der eben skizzierten Form.

Wohl ließ sich die Acetylgruppe in den 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäureester wie in die zugehörige Säure durch Erhitzen mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid ohne Schwierigkeit einführen. Eine weitere Durchführung der Versuchsreihen scheiterte aber an der geringen Haftfestigkeit des Acetylrestes, der schon bei gelinder Alkali- oder Säurewirkung abgespalten wurde.

So bedingte eine Bromierung des Pyrazolkernes, wie sie zum Zwecke der sterischen Hinderung erfolgen mußte, stets eine Abspaltung der Acetylgruppe unter der Einwirkung der nebenher entstehenden Bromwasserstoffsäure. Auch auf dem umgekehrten Weg, indem man die 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure primär bromierte und erst dann der Behandlung mit Acetylchlorid unterwarf, war kein Weiterkommen, da der Eintritt des Broms in den Pyrazolkern offensichtlich eine weitere Lockerung der Acetylgruppe zur Folge hatte (s. prakt. Teil). Veresterungsversuche durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure mußten damit von vornherein als aussichtslos aufgegeben werden.

Die Verbindungen der besprochenen Versuchsreihe und ihre Beziehungen zueinander sind aus der nachstehenden Tabelle[1]) zu ersehen:

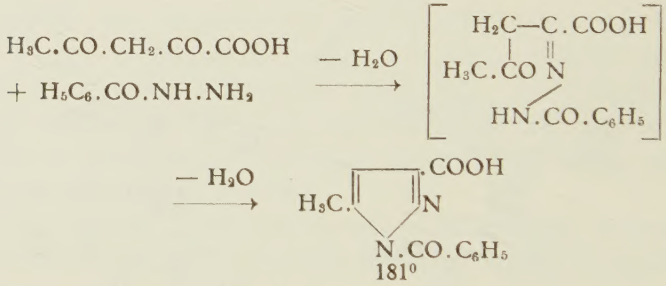


Erwähnt sei noch, daß die an letzter Stelle angeführte Säure keinen Schmelzpunkt zeigt, sondern sich bei 180° in einen hell-

1) Für die acylierten Säuren und Ester ist nur die Konstitution angegeben, wie sie durch die späteren Versuche als die wahrscheinlichere hingestellt werden konnte. – Der Raumersparnis halber sind für Schmelzpunkte, die sich über 1 bis 2 Grade erstrecken, Mittelwerte eingesetzt worden.

braunen unschmelzbaren Körper verwandelt. Diese Erscheinung konnte im Sinne einer Anhydrisierung zu einem Diketopiperazinderivat gedeutet werden. In Teil E soll auf diese Verhältnisse näher eingegangen werden.

In der weiteren Verfolgung des einmal eingeschlagenen Weges wandte man sich nun den Benzoylderivaten zu in der Hoffnung, im Benzoylrest einen gegenüber Alkali und Säure genügend beständigen Substituenten zn finden. Direktes Erhitzen der 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure mit dem Säurechlorid zeitigte insofern ein überraschendes Ergebnis, als das Benzoylchlorid nur zum geringsten Teil substituierend wirkt. In erster Linie anhydrisiert es die Säure zu einem Diketopiperazinderivat, indem es selbst in Benzoesäure übergeht. Restlos nach der unerwünschten Richtung verlief die Reaktion, wenn man die beiden Komponenten in Pyridin aufeinander einwirken ließ. Als brauchbarste Darstellungsmethode für die meisten N-Acylderivate der 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure fand man dann die Kondensation von Säurehydraziden mit der Acetonoxalsäure, die über ein nicht faßbares Zwischenprodukt nach folgendem Schema verläuft:

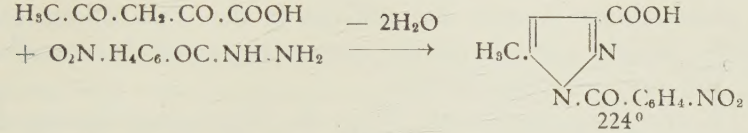


Der Benzoylrest erwies sich wider Erwarten als ebenso wenig widerstandsfähig gegenüber alkoholischer Salzsäure wie die Acetylgruppe, sodaß auch diese Versuchsreihe verlassen werden mußte.

In den o-Nitrobenzoylderivaten wurde dann eine Körperklasse gefunden, die den an sie gestellten Anforderungen betreffend Beständigkeit genügte [1]). Kondensation von o-Nitroben-

1) Die o-Nitrobenzoylgruppe hatte bereits in der Indazolchemie ihre Brauchbarkeit zur Fixierung labiler Acylindazole erwiesen.

zoylhydrazin mit Acetonoxalsäure lieferte in guter Ausbeute die gesuchte Säure:



Sie kann ferner aus der 1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure (172°) durch Kochen ihrer acetonischen Lösung mit o-Nitrobenzoylchlorid erhalten werden. Dieser praktisch weniger wichtige Weg beruht auf einer Verdrängung des Acetylrestes durch die fester haftende o-Nitrobenzoylgruppe. Die üblichen schon bei der Darstellung des Benzoylderivates vergeblich angewandten Methoden scheiterten an der hier noch stärker ausgeprägten Tendenz zur Diketopiperazinbildung. Auch der Umweg über ein Di-Natrium- bezw. Di-Silbersalz war undurchführbar. Die Nichtexistenz eines Di-Silbersalzes erscheint verständlich, da das Pyrazol infolge der Schwerlöslichkeit des sofort ausfallenden Monosilbersalzes der Pyrazolcarbonsäure einer weiteren Substitution an der Iminogruppe entzogen wird. Im anderen Falle, als man ein Mol 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure in zwei Mol Natriumalkoholat auflöste, konnte nicht entschieden werden, ob in dem zur Trockne gedampften Rückstand ein Dinatriumsalz oder ein Gemisch von Mononatriumsalz mit Natriumalkoholat vorlag. Eine Umsetzung durch Kochen der ätherischen Suspension mit o-Nitrobenzoylchlorid konnte jedenfalls nicht beobachtet werden.

Bei der Weiterarbeit im Sinne des Hollmann'schen Schemas trat eine unerwartete Komplikation ein, als man die Säure (224°) in ihr 4-Bromderivat überführen wollte. Selbst in siedender Eisessiglösung konnte die sonst schon in der Kälte glatt verlaufende Umsetzung mit elementarem Brom nicht eingeleitet werden. Eine andere Methode — Behandlung mit Natriumhypobromit —, wie sie zur Halogenierung von Indazolen gute Dienste geleistet hatte [1]), versagte ebenfalls, solange man in der Kälte arbeitete. Bei höherer Temperatur trat wohl Bromierung ein, die jedoch stets von einer Abspaltung der o-Nitrobenzoylgruppe begleitet war. Mehrere

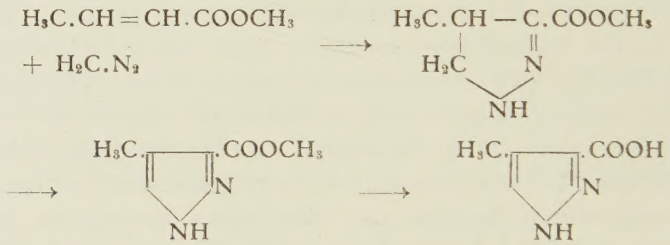
1) v. Auwers und Lohr J. pr. (2) **108**, 305 (1924).

unter den verschiedensten zeitlichen und thermischen Bedingungen angestellte Bromierungsversuche führten zu der Überzeugung, daß jeder der beiden Substituenten (Brom und o-Nitrobenzoyl) den gleichzeitigen Eintritt des anderen in den Pyrazolkern ausschließt. Welche Gründe hierfür etwa verantwortlich zu machen sind, soll unbesprochen bleiben.

Da auch der umgekehrte Weg, die Nitrobenzoylierung der 4-Brom-3,5-methyl-pyrazol-carbonsäure wegen der prompt einsetzenden Diketopiperazin-Bildung nicht gangbar war, sah man sich gezwungen, das Hollmann'sche Schema den veränderten Verhältnissen entsprechend zu modifizieren.

Die Feststellung, daß N-Acylderivate der Methyl-pyrazolcarbonsäure ebenso wie die meisten N-Acyl-5(3)-methyl-pyrazole anscheinend nur in einer Form beständig sind, ist als einziges positives Ergebnis der vorliegenden Versuchsreihen zu buchen.

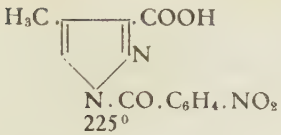
Durch Verwendung der 4-Methyl-3(5)-pyrazolcarbonsäure, die v. Pechmann[1]) aus Crotonsäureester und Diazomethan über das Pyrazolin synthetisiert hatte:



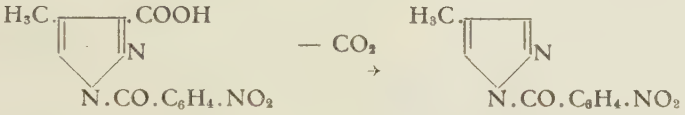
sollten alle Komplikationen vermieden werden, die zu einem Mißlingen der bisher besprochenen Versuche geführt hatten.

Überraschend glatt ging die Acylierung der Säure durch direktes Erhitzen mit o-Nitrobenzoylchlorid von statten. Einhalbstündiges Kochen mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure genügte, um die acylierte Säure quantitativ in den zugehörigen Ester zu verwandeln, sodaß an ihrer Konfiguration als einer 1-o-Nitrobenzoyl-4-methyl-pyrazol-3-carbonsäure nicht gezweifelt werden kann:

1) B. **33**, 3592 (1900).

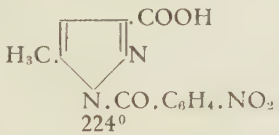


Die Konstitutionsbestimmung der acylierten Pyrazolcarbonsäuren war von vornherein nur als Hilfsmittel für den Strukturbeweis der ihnen zugrunde liegenden carboxylfreien Acylpyrazole gedacht. Mit dem von mir durchgeführten Abbau der Säure (225°) zu dem 1-o-Nitrobenzoyl-4-methyl-pyrazol



war damit wegen des symmetrischen Baues des 4-Methyl-pyrazols für die allgemeine Struktur der acylierten Methyl-pyrazole nichts bewiesen.

Auch läßt sich ein unbedingt bindender Rückschluß von der Säure (225°) auf eine analoge Konfiguration der o-nitrobenzoylierten 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure



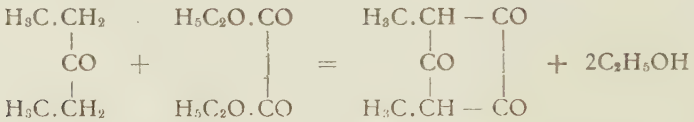
nicht ziehen, da eine in 3-Stellung befindliche Methylgruppe sicher mitbestimmend ist für die Stellung des Acylrestes, wie das Fehlen von Isomeren bei den Acylprodukten des 3-Methyl-pyrazols beweist.

Bemerkenswert in dieser Versuchsreihe war die im Vergleich zur 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure äußerst geringe Neigung zur Piperazinbildung.

Allen Anforderungen mußte nun eine 3,4 (4,5)-dialkylierte Pyrazolcarbonsäure genügen, deren Synthese meine weiteren Versuche bezweckten.

Ein leicht gangbarer Weg hierzu sollte in der Kondensation

eines Diäthylketonoxalesters mit Hydrazin gegeben sein. Leider verläuft aber bereits der erste Schritt, die Einwirkung von Oxalester auf Diäthylketon nicht normal, indem wider Erwarten, wie bereits Claisen[1]) feststellte, unter zweimaligem Alkoholaustritt ein für den vorliegenden Fall wertloses Triketopentamethylenderivat entsteht:

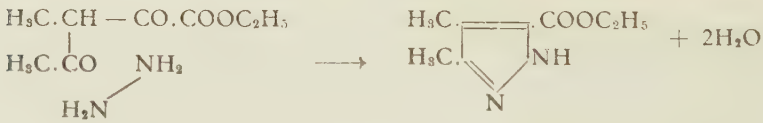


Bei der Kondensation von Diäthylketon mit Oxalester konnte ich lediglich Claisens Erfahrungen bestätigen.

Ebenso wenig konnte Verwendung von Methyläthylketon zum Erfolg führen. Es reagiert wohl normal mit Oxalester, von den theoretisch zu erwartenden zwei Kondensationsprodukten konnte jedoch Diels[2]) nur den für die beabsichtigte Reaktion ungeeigneten Propionylbrenztraubensäureester isolieren:

$$H_5C_2.CO.CH_2.CO.COOC_2H_5$$

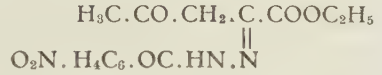
Ein brauchbarer Körper schien in dem von Kötz[3]) durch Methylierung des Acetonoxalesters erhaltenen Methyl-acetyl-brenztraubensäureester vorzuliegen; mußte er doch durch Kondensation mit Hydrazin den gesuchten 3,4-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäureester liefern:



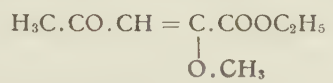
Die Methylierung des Natrium-acetonoxalesters nach der Kötz'schen Vorschrift ergab sowohl bei der Verwendung von Methyljodid wie von Dimethylsulfat minimale Ausbeuten. Nebenher wurde fast quantitativ unveränderter Acetonoxalester zurücker-

1) A. **284**, 245 (1895).
2) B. **39**, 1333 (1906).
3) J. pr. (2) **90**, 382 (1914).

halten. Diese Erscheinung, von der Kötz nichts berichtet, mußte befremden, da das Reaktionsgemisch in jedem Fall bis zur neutralen Reaktion erhitzt worden war. Bei der Kondensation mit o-Nitrobenzoylhydrazin ergab der angebliche Methyl-acetyl-brenztraubensäureester überraschenderweise dasselbe Hydrazon (198°), das auch aus dem Acetonoxalester erhalten wurde (s. Abschnitt B):



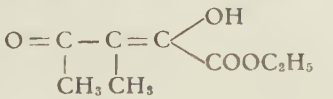
Der Kötz'sche Körper entpuppte sich damit als ein O-Äther, dem folgende Konstitution zuzuschreiben war:



Befriedigend stimmt mit dieser Auffassung sein optisches Verhalten überein, wie aus einer Gegenüberstellung der von mir erhaltenen Daten mit den Hollmann'schen Werten[1]) für den entsprechenden O-Äthyläther nach Claisen[2]) hervorgeht:

	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_{He}$	$E(\Sigma_\beta-\Sigma_\alpha)$
O-Äthyläther:	+ 1,32	+ 1,43	+ 93%
O-Methyläther:	+ 1,24	+ 1,34	+ 95%

Mit der Struktur eines C-Methylderivats wären die optischen Ergebnisse trotz der weitgehenden Enolisation des Acetonoxalesters (s. Abschnitt B) nicht vereinbar, da die optische Wirkung eines konjugierten Systems erfahrungsgemäß unter dem Einfluß von Seitenketten an den zentralen Kohlenstoffatomen eine Depression erfährt. Bei einer Formulierung des Esters nach Kötz würde eine zweifach gestörte Konjugation vorliegen:



Die Identifizierung des besprochenen Körpers als O-Äther

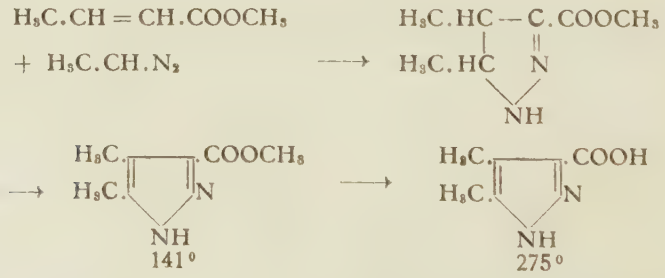
1) B. **59**, 1300 (1926).
2) B. **40**, 3908 (1907).

brachte mit einem Schlag Klarheit in die merkwürdigen Beobachtungen bei der Methylierung. Bei der von Kötz angewandten Aufarbeitung durch Eintragen des neutralen Reaktionsgemisches in verdünnte Schwefelsäure mußte der gegen Säure äußerst empfindliche O-Äther (s. prakt. Teil) auch bei beschleunigtem Arbeiten größtenteils wieder zum Ausgangsprodukt, dem Acetonoxalester verseift werden.

Auch die nach Kötz bestehende Unmöglichkeit der Einführung einer zweiten Alkylgruppe ergibt sich zwanglos aus der Natur des Körpers als eines O-Äthers.

So interessant diese, allerdings keineswegs ohne Analogie dastehende, Durchbrechung der Regel von der ausschließlichen C-Alkylierung beim Behandeln eines Natriumenolates mit Jodalkyl auch ist, für die vorliegende Arbeit war der besprochene Körper ungeeignet, da er eine Einführung der fraglichen Methylgruppe in den Pyrazolkern nicht gestattete.

Ein ganz analoger Weg, wie ihn v. Pechmann zum Aufbau der 4-Methyl-3(5)-pyrazol-carbonsäure aus Diazomethan und Crotonsäureester eingeschlagen hatte, erlaubte dann ohne Schwierigkeit die Synthese der gesuchten Säure. Durch Übertragung derselben Verhältnisse auf das Diazoäthan entstand in glatter Reaktion der 4,5-Dimethyl-3-pyrazolin-carbonsäuremethylester, der sich durch Brom leicht zum entsprechenden Pyrazol oxydieren ließ:



Die Richtigkeit der oben stehenden Formeln ist verbürgt einmal durch einen später zu erläuternden optischen Beweis für das Pyrazolin, zum anderen durch den Abbau der Säure zu dem

3,4(4,5)-Dimethyl-pyrazol, dessen Konstitution durch Untersuchungen von Claisen[1]) und Diels[2]) festgelegt ist.

Leider brachte mich auch diese 3,4-dialkylierte Säure nicht einen Schritt meinem Ziele näher. Es war nicht vorauszusehen, daß der Eintritt des zweiten Methyls in den Pyrazolkern so tiefgehende Änderungen in den Eigenschaften der Säure bedingen würde, daß eine Durchführung der Versuchsreihe unmöglich wurde. Die schon oft beobachtete Neigung der Pyrazolcarbonsäuren, unter Wasseraustritt in ein Diketopiperazinderivat überzugehen, herrschte hier derart vor, daß weder beim direkten Erhitzen mit o-Nitrobenzoylchlorid noch bei der Umsetzung in Pyridin auch nur eine Spur eines Substitutionsproduktes gefunden werden konnte. Grundsätzlich stand noch die Möglichkeit offen, in einer acetylierten Säure die Acetylgruppe durch den fester haftenden o-Nitrobenzoylrest zu verdrängen. Doch bereitete schon die Reindarstellung der acetylierten Säure nach den üblichen Methoden Schwierigkeiten, da die Säure ohne große Substanzverluste nur unvollkommen von nebenher entstandenem Piperazin befreit werden konnte. Auch trat weder beim Kochen in Aceton noch in Methyl-äthylketon eine Umsetzung mit o-Nitrobenzoylchlorid ein. Ging man zu höher siedenden Lösungsmitteln über, so kam vom Toluol an wieder in steigendem Maße die Diketopiperazinbildung zur Geltung.

Man sah sich infolgedessen veranlaßt, von weiteren Versuchen in dieser Richtung Abstand zu nehmen, umso mehr, als auf Grund anderweitiger Beobachtungen die Unzuverlässigkeit aller chemischen Methoden gegenüber der behandelten Frage immer deutlicher zu Trage trat.

B. Versuch eines Konstitutionsbeweises durch Ringschluß aus den offenen Hydrazonen.

Eine Verwendung der früher fast ausschließlich zu Konstitutionsbestimmungen in der Pyrazolreihe angewandten Methoden war nach den neueren Ergebnissen nur unter gewissen Einschränkungen statthaft. Während man früher den Verlauf der Kondensa-

1) A. **278**, 270 Anm. (1894).
2) B. **49**, 160 (1916).

tion des Esters oder Äthers eines 1,3-Diketons mit Hydrazin unter allen Umständen als beweisend für die Struktur des entstehenden Pyrazols angesehen hatte, ist dies nach v. Auwers und Hollmann[1]) nur angängig, wenn sich das primäre Reaktionsprodukt, das offene Hydrazon fassen läßt.

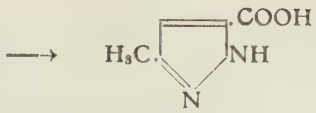
Auf die vorliegende Aufgabe angewandt, bedurfte diese Methode einer weiteren Einschränkung insofern, als ein Strukturbeweis — ein positiver Ausgang der Versuchsreihe vorausgesetzt — selbst für das o-Nitrobenzoylderivat von vornherein nicht als völlig einwandfrei anzusehen war, da die Möglichkeit einer Umlagerung unter den Bedingungen des Ringschlusses nicht ganz von der Hand zu weisen war.

Die Kondensation von Acetonoxalsäure mit den verschiedensten Säurehydraziden lief in der Regel lediglich auf eine wertvolle Darstellungsmethode für die N-Acylderivate der 3,5-Methylpyrazol-carbonsäure hinaus, wovon schon im ersten Teil der vorliegenden Arbeit in zwei Fällen Gebrauch gemacht wurde. Das intermediär entstandene Hydrazon konnte in keinem Fall gefaßt werden. Damit kamen nach dem oben Gesagten diese Umsetzungen für Konstitutionsbestimmungen nicht in Frage.

Das überraschende Ergebnis der Kondensation von Semicarbazid mit Acetonoxalsäure soll nicht unerwähnt bleiben, ist es doch ein interessantes Gegenstück zu einer kürzlich berichteten ganz analogen Umsetzung in der Tetrahydroindazolreihe[2]). Hier wie dort konnte man stets, auch wenn bei niedriger Temperatur und unter sonstigen Vorsichtsmaßregeln gearbeitet wurde, eine Abspaltung der Carbonamidgruppe beobachten. Alleiniges Reaktionsprodukt war in dem vorliegenden Fall die 3,5-Methylpyrazol-carbonsäure. Für diese interessante Abspaltung der Carbonamidgruppe hatte v. Auwers in der eben zitierten Arbeit eine Erklärung gegeben, nach der die Reaktion, auf den vorliegenden Fall angewandt, in dem folgenden Sinn verläuft:

$$\begin{matrix} H_3C.CO.CH_2.CO.COOH \\ + \; H_2N.NH.CO.NH_2 \end{matrix} \longrightarrow \left[\begin{matrix} H_3C.C.CH_2.CO.COOH \\ \| \\ N.NH..CO.NH_2 \end{matrix} \right]$$

1) B. **59**, 1288 (1926).
2) v. Auwers A. **453**, 222 (1927).



Im Augenblick des Ringschlusses sollte primär eine anscheinend labile Form entstehen, die das Bestreben hat, sich unter Wanderung der Carbonamidgruppe in die stabile Form mit entfernter Stellung der beiden sauren Reste umzulagern. Daß nun die bei der Umlagerung abgesprengte Carbonamidgruppe nicht an das benachbarte Stickstoffatom wandert, erscheint bei ihrer oft beobachteten geringen Haftfestigkeit am Pyrazolkern verständlich. Ebenso verständlich erscheint es, daß fester haftende Reste wie Benzoyl und andere bei der Wanderung im Molekül erhalten bleiben, während bei dem in der Mitte stehenden Acetylrest eine Abspaltung in geringem Maße eintritt. Diese Erklärung wird demnach den Tatsachen durchaus gerecht. Es soll jedoch nicht verschwiegen werden, daß sie mit einigen Ergebnissen aus dem Abschnitt D, auf die hier verwiesen sei, nicht vereinbar ist.

Die erwünschten offenen Zwischenprodukte wurden bei Verwendung des Acetonoxalesters an Stelle der Acetonoxalsäure erhalten; die bisher einzige Ausnahme wurde wieder bei der Kondensation mit Semicarbazid beobachtet, denn sie führte unter Ringschluß sofort zum Pyrazolcarbonamid.

Der nach Claisen[1]) dargestellte O-Äther des Acetonoxalesters

$$H_3C.CO.CH = \underset{\displaystyle O.C_2H_5}{\underset{|}{C}}.COOC_2H_5$$

gab mir ein Mittel zur Hand, um die Konstitution der offenen Hydrazone zu bestimmen. Je nachdem ob „Kondensation" des Säurehydrazides an der Carbonylgruppe:

$$\text{I.}\quad H_3C.\underset{\displaystyle N.NH.CO.R}{\underset{\|}{C}}.CH = \underset{\displaystyle OC_2H_5}{\underset{|}{C}}.COOC_2H_5$$

oder „Addition" an die Doppelbindung stattfand:

$$\text{II.}\quad H_3C.CO.CH_2 - \underset{\displaystyle R.CO.HN.HN \qquad OC_2H_5}{\underset{\diagup \quad \diagdown}{C}}.COOC_2H_5 \longrightarrow H_3C.CO.CH_2.\underset{\displaystyle R.CO.HN.N}{\underset{\|}{C}}.COOC_2H_5$$

1) B. **40**, 3908 (1907).

mußte die Äthylgruppe in dem Molekül erhalten bleiben oder nicht, da eine primäre Addition an die Enoldoppelbindung sofort nach Schema II die sekundäre Reaktion der Alkohol- bezw. Wasser-Abspaltung (bei freiem Enol) auslöst. Da der O-Äther dieselben Reaktionsprodukte lieferte wie sein Stammkörper, der Acetonoxalester, ist die Konstitution der offenen Hydrazone im Sinne des Schemas

$$\begin{array}{l} H_3C.CO.CH_2.C.COOC_2H_5 \\ \qquad\qquad\qquad\quad \| \\ R.CO.HN.N \end{array}$$

entschieden.

Die schon von Claisen betonte starke Enolisierungstendenz der $CO.COOC_2H_5$-Gruppe läßt auch den freien Acetonoxalester als fast 100%iges Enol erscheinen:

$$\begin{array}{l} H_3C.CO.CH=C.COOC_2H_5 \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\quad OH \end{array}$$

wie die von Scheiber[1]) durchgeführte Spaltung mit Ozon (93,5%) in relativ guter Übereinstimmung mit der von mir benutzten refraktrometrischen Methode nach v. Auwers[2]) (ca. 97%) beweist. Die etwas überraschende Erscheinung, daß der Acetonoxalester mit den Acylhydraziden keine Isomeren liefert, ist daher ebenfalls auf das völlige Zurücktreten der Kondensation gegenüber der Addition zurückzuführen.

Mit der Strukturbestimmung der offenen Hydrazone war den von Hollmann geforderten Bedingungen Genüge getan. Wasserabspaltung aus den Hydrazonen sollte dann als letzte Etappe der Versuchsreihe zu eindeutig definierten Pyrazolen führen:

Leider konnte jedoch unter den üblichen Bedingungen:

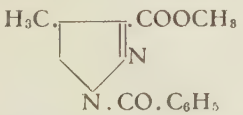
1) A. **405**, 295 (1914).
2) A. **415**, 169 (1918).

durch Säurewirkung oder durch Kochen in Eisessig, die Pyrazolbildung nicht erzwungen werden. Einwirkung von alkoholischer Kalilauge (2 Mol) schließt zwar den Ring zur Pyrazolcarbonsäure, hat aber die Abspaltung des sauren Restes zur Folge.

Dieses Hindernis brachte daher auch diese Versuchsreihe zum scheitern.

C. Oxydations- und Dehydrierungsversuche mit acylierten Pyrazolinen.

Zur näheren Information über Pyrazoline sei auf den letzten Teil meiner Arbeit verwiesen. An dieser Stelle sei lediglich bemerkt, daß die in der Pyrazolreihe hinsichtlich der Konstitution der N-Substitutionsprodukte herrschende Unsicherheit bei den Pyrazolinen nicht vorhanden ist. Die Struktur der Pyrazoline geht in der Regel eindeutig aus der Bildungsweise hervor. Versagt dieser Weg, so verschafft in den meisten Fällen die optische Untersuchung Gewißheit. In der Oxydation substituierter Pyrazoline ist damit nach v. Auwers und Heimke[1]) eine einfache Methode zur Ermittlung des Baues der dabei entstehenden Pyrazole gegeben. Die beiden Autoren hatten sich bereits eingehend mit dieser Frage befaßt und waren dabei unter anderem zu dem Ergebnis gekommen, daß sämtliche für die N-Alkylpyrazoline brauchbaren Oxydationsmittel wie Brom, Bleisuperoxyd, Quecksilberoxyd usw. den entsprechenden Acetylderivaten gegenüber völlig wirkungslos blieben. Da die Möglichkeiten noch nicht restlos erschöpft waren, sah ich mich veranlaßt, die Versuche in dieser Richtung wieder aufzunehmen. Erfahrungsgemäß sind Pyrazolincarbonester verhältnismäßig leicht der Oxydation zugänglich. Ich verwandte daher in erster Linie den 1-Benzoyl-4-methyl-pyrazolin-3-carbonsäureester:



Als Oxydationsmittel kamen Jod, Brom, konzentrierte Salpetersäure, nitrose Gase oder freie salpetrige Säure in Betracht. Da-

1) A. **458**, 200 (1927).

neben war an eine Dehydrierung unter Verwendung von Kupfer, Platin oder Palladium als Katalysator zu denken. Bei den zuletzt erwähnten Versuchen stützte man sich auf Beobachtungen von Knoevenagel, der z. B. bei dem ähnlich gebauten Dihydrolutidin-dicarbonsäureester eine katalytische Dehydrierung durchführen konnte[1]).

Leider endeten auch hier fast alle Versuche mit einem völligen Mißerfolg. Auf eine nähere Beschreibung sei daher verzichtet und betreffs der Einzeldurchführung auf den praktischen Teil verwiesen.

Erfolg versprechend für weitere Versuche scheint lediglich die Verwendung von elementarem Brom zu sein. Es war der einzige Fall, wo überhaupt eine Oxydation zum Pyrazol beobachtet werden konnte. Daß nebenher der Benzoylrest, dessen Verbleiben im Molekül natürlich Vorbedingung für einen Konstitutionsbeweis war, abgespalten wurde, erscheint nach den Ergebnissen des Teiles A nicht weiter verwunderlich. Die Versuche sollen daher gelegentlich mit einem carboxylfreien Pyrazolin wiederholt werden.

D. Zusammenfassendes und Kritisches.

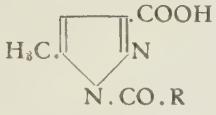
Das vorliegende Tatsachenmaterial ist so verwirrend und voller Widersprüche, daß über die Struktur der acylierten Pyrazolcarbonsäuren und der zugehörigen Ester nichts Bindendes ausgesagt werden kann. Die aus den nachstehenden Erwägungen abgeleiteten Formeln haben daher nur bedingte Gültigkeit.

Als einziges wirklich positives Ergebnis der besprochenen Versuchsreihen liegt der für die nitrobenzoylierte 4-Methylpyrazol-3-carbonsäure gelieferte Konstitutionsbeweis vor:

Trotz der schon in Abschnitt A geltend gemachten Bedenken möchte ich damit für alle Acylderivate der Pyrazolcarbonsäuren

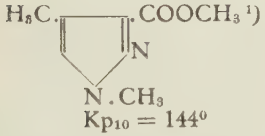
1) B. **36**, 2848(1390.)

die analoge Struktur mit entfernter Stellung des Acylrestes zur Carboxylgruppe als die wahrscheinlichere hinstellen:

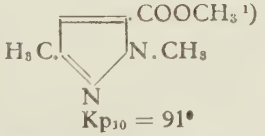
z. B. 

Durfte man nun diese Anschauungen über den Bau der Säuren auch auf die entsprechenden Ester übertragen? Nach den bisherigen Erfahrungen in der Pyrazolreihe war man dazu durchaus berechtigt, woraus für die Acylderivate der Ester das allgemeine Schema

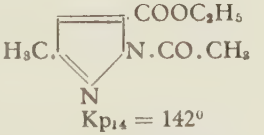
folgen würde. Im vorliegenden Fall entstanden jedoch dabei unheilbare Widersprüche zu den Folgerungen, die sich aus den Siedepunkten der acetylierten Ester ergaben. Die Tabelle lehrt, daß die besagten Acylverbindungen stets erheblich höher als die 1-Methyl-5-pyrazol-carbonsäureester sieden, dagegen in keinem Fall den Siedepunkt des höher siedenden 1-Methyl-3-pyrazolcarbonsäureesters erreichen:



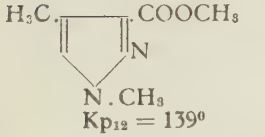
$Kp_{10} = 144^0$



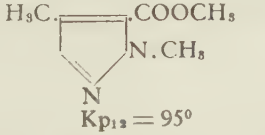
$Kp_{10} = 91^0$



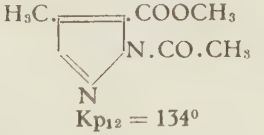
$Kp_{14} = 142^0$



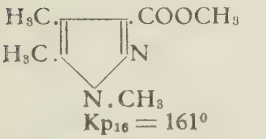
$Kp_{12} = 139^0$



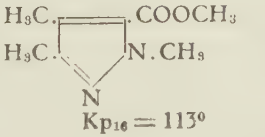
$Kp_{12} = 95^0$



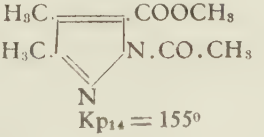
$Kp_{12} = 134^0$



$Kp_{16} = 161^0$



$Kp_{16} = 113^0$



$Kp_{14} = 155^0$

1) v. Auwers und Hollmann, B. **59**, 1283 (1926).

Die oben über die Struktur der acylierten Ester geäußerte Annahme ist mit diesen Daten kaum vereinbar, da erfahrungsgemäß der Eintritt der Acetylgruppe in ein Molekül eine mehr oder minder erhebliche Siedepunktserhöhung gegenüber entsprechenden Methylderivaten bedingt[1]).

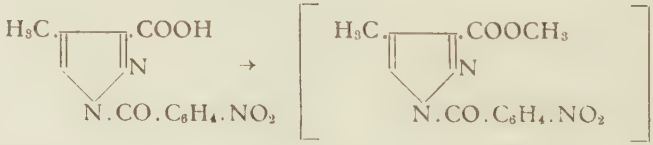
Beide für die Konstitution der acylierten Pyrazol-carbonsäureester in Betracht kommenden Formelreihen werden demnach durch die vorliegenden Untersuchungen gestützt, beide aber lediglich durch eine Kette von Wahrscheinlichkeitsbeweisen.

Wo lag der Fehler?

Ein Versagen der Esterifizierungsregel kann ernstlich kaum in Betracht gezogen werden. Auch glaube ich, daß unter allen Umständen die über die Konstitution der o-Nitrobenzoylderivate angestellten Erwägungen in gleicher Weise für die Acetylderivate gelten und umgekehrt.

So muß man wohl vorläufig an dem festhalten, was die Versuche aussagen und bei den Säuren allgemein die entfernte Stellung der beiden fraglichen Substituenten, bei den Estern dagegen die benachbarte als die begünstigtere ansehen:

Damit bleibt lediglich ein Widerspruch zu dem Ergebnis der Esterifizierung der nitrobenzoylierten 4-Methyl-pyrazol-3-carbonsäure bestehen, ein Widerspruch, über den man sich vorläufig nur durch die, freilich durch nichts bewiesene Annahme einer Umlagerung nach erfolgter Veresterung hinweghelfen kann:



1) Daß diese Gesetzmäßigkeit auch in der Pyrazolreihe Gültigkeit hat, geht aus den Siedepunkten des 1-Methyl-pyrazols (127°) und des 1-Acetylpyrazols (156°) hervor.

Mit den Vorstellungen, wie sie über den Bau der acylierten Pyrazolcarbonsäuren und deren Ester entwickelt wurden, könnten vielleicht einige Beobachtungen aus dem Teil B in Einklang gebracht werden. Daß die Acylhydrazone des Acetonoxalesters keine Neigung zum Ringschluß zeigen, ließe sich damit in Beziehung bringen, daß sie der anscheinend nicht existenzfähigen Form der acylierten Pyrazolcarbonsäureester zugrunde liegen. Daß im Gegensatz dazu die Acetonoxalsäure mit den Acylhydraziden unter sofortiger Pyrazolbildung reagiert, wäre dann auf die von den Estern abweichende Konstitution der acylierten Pyrazolcarbonsäuren zurückzuführen. Vorbedingung für diese Überlegungen ist natürlich, daß man das der Carboxylgruppe benachbarte Carbonyl als den Angriffspunkt der Acylhydrazine an der Acetonoxalsäure ansieht, wie es für den Acetonoxalester tatsächlich bewiesen werden konnte.

Die in Abschnitt B aus der Abspaltung der Carbonamid- und Acetylgruppe abgeleiteten Anschauungen über die Konstitution der intermediär entstehenden Acylhydrazone der Acetonoxalsäure bedürfen dann allerdings einer Revision.

Das Problem meiner Arbeit, die Frage nach der Konstitution der acylierten Stammpyrazole konnte demnach durch die vorliegenden Untersuchungen noch nicht gelöst werden. Die Erkenntnis, daß eine endgültige Klärung auf rein chemischem Wege wegen der geringen Haftfestigkeit der Acylgruppen auch in Zukunft kaum durchführbar sein wird, ist immerhin als ein Gewinn zu buchen.

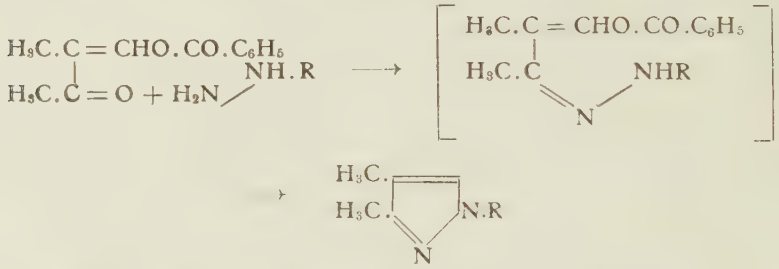
Man wird daher bei weiteren Untersuchungen das Hauptgewicht auf physikalische Methoden legen. Ein viel versprechender Weg auf Grund refraktrometrischer Messungen wurde bereits gefunden. Die Ausführung mußte jedoch wegen Zeitmangels zurückgestellt werden.

In den 3 folgenden Kapiteln wird über einige Fragen berichtet, deren eingehendere Untersuchung sich im Verlauf der Arbeit als notwendig erwies. Das eigentliche Thema wird jedoch durch die dabei erhaltenen Ergebnisse nicht berührt.

E. Über das angebliche 1,3,4-Trimethyl-pyrazol.

Die 3,4(4,5)-Dimethyl-5(3)-pyrazolcarbonsäure, über deren Aufbau ich in Teil A berichtete, wurde zur Aufklärung der Konstitution des angeblichen 1,3,4-Trimethyl-pyrazols herangezogen, das v. Auwers und Kohlhaas [1]) u. a. durch Methylierung des 3,4-Dimethyl-pyrazols erhalten hatten.

Der damals gegebene Konstitutionsbeweis fußte auf dem Ergebnis der Kondensation vom Benzoesäureester des Oxymethylen-äthyl-methylketons mit Hydrazin, indem man damals den primären Angriff des Hydrazins bei einer veresterten Oxymethylengruppe nur am Ketonsauerstoff für möglich hielt:



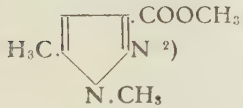
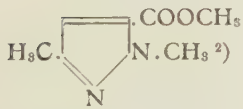
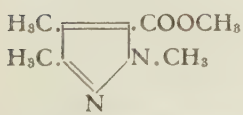
Durch spätere Untersuchungen [2]), auf die bereits in Teil B hingewiesen wurde, waren derartige Überlegungen als unzutreffend erwiesen worden, sodaß eine Nacharbeit nach den neuen Methoden wünschenswert erschien.

Grundlage meines Strukturbeweises war wieder die Victor Meyer'sche Esterifizierungsregel. Bisher hatte sie, obwohl kein starres Gesetz, in der Pyrazolreihe gute Dienste geleistet. Da sie aber bei einer o,o-dimethylierten Benzolcarbonsäure keine strenge Gültigkeit mehr hat, mußten auch bei einer entsprechen-

1) A. **437**, 44 (1924).
2) v. Auwers und Ottens B. **58**, 2072 (1925).
v. Auwers und Hollmann B. **59**, 1284 (1926).

den Pyrazolcarbonsäure, wie sie in dieser Versuchsreihe zu erwarten war, Bedenken entstehen. Versuche mit einer 3,5-Dimethyl-4-pyrazolcarbonsäure [1]), bei der ähnliche Verhältnisse vorliegen, zeigten jedoch, daß die Esterifizierungsregel bei Verwendung von 3%iger alkoholischer Salzsäure auch hier mit hinreichender Schärfe gilt, da selbst nach 8-stündigem Kochen keine Esterifizierung erzielt werden konnte.

Die Methylierung des 3,4-Dimethyl-5-pyrazolcarbonsäuremethylesters mit Natriummethylat und Methyljodid führte zu zwei isomeren Trimethyl-pyrazol-carbonsäureestern ($Kp_{16} = 112—114^0$ und $Kp_{16} = 161^0$), die sich leicht durch fraktionierte Destillation im Vakuum trennen ließen. Eine Gegenüberstellung ihrer physikalischen Daten mit den von Hollmann angegebenen Werten für den 1,5-Dimethyl-3-pyrazol-carbonsäureester und sein Isomeres ließ bereits mit ziemlicher Sicherheit erkennen, welche Konstitution den beiden Estern zuzuschreiben war:

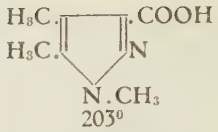
	Siedepunkt	$E\Sigma\alpha$	$E\Sigma He$	$E(\Sigma\beta-\Sigma\alpha)$
	$Kp_{11} = 144^0$	+ 0,40	+ 0,42	+ 7%
	$Kp_{11} = 91^0$	+ 0,34	+ 0,45	+ 15%
	$Kp_{16} = 161^0$	+ 0,22	+ 0,24	+ 10%
	$Kp_{16} = 113^0$	+ 0,22	+ 0,24	+ 18%

Veresterungsversuche mit den durch Verseifung der beiden Ester erhaltenen Säuren: [3])

1) Inaug.-Diss. von Rosengarten, Jena (1892).

2) Inaug.-Diss. von Hollmann, Marburg (1926).

3) B. **59**, 1283 wurde unter Vorbehalt die Regel ausgesprochen, daß die Säuren mit Alkyl in Nachbarschaft zum Carboxyl höher schmelzen als die Isomeren. In dieser Versuchsreihe wurden die umgekehrten Verhältnisse beobachtet.



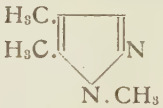
(aus dem Ester $Kp_{16} = 161^0$)

und

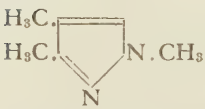
(aus dem Ester $Kp_{16} = 113^0$)

erwiesen die Berechtigung des aus den physikalischen Konstanten gezogenen Schlusses, indem nur die höher schmelzende Säure (203°) unter Verwendung von 3%iger methylalkoholischer Salzsäure rückwärts verestert werden konnte.

Die Abspaltung von Kohlendioxyd brachte ein überraschendes Ergebnis. Man erhielt nämlich aus keiner der beiden Säuren einen mit dem Kohlhaas'schen Trimethyl-pyrazol identischen Körper. Die physikalischen Konstanten der beiden Pyrazole:



Siedepunkt: 176,5°
Schmelzpunkt des Pikrates: 175,5°



Siedepunkt: 159,5°
Schmelzpunkt des Pikrates: 164°

legten die Vermutung nahe, daß der Kohlhaas'sche Körper (Siedepunkt: 163—165°; Schmelzpunkt des Pikrates: 147—148°) ein Gemisch der beiden vorliegenden Pyrazole war. In der Tat zeigten gleiche Teile meiner Pikrate vermengt denselben Schmelzpunkt wie Kohlhaas' Präparat und gemischt mit ihm keine Depression.

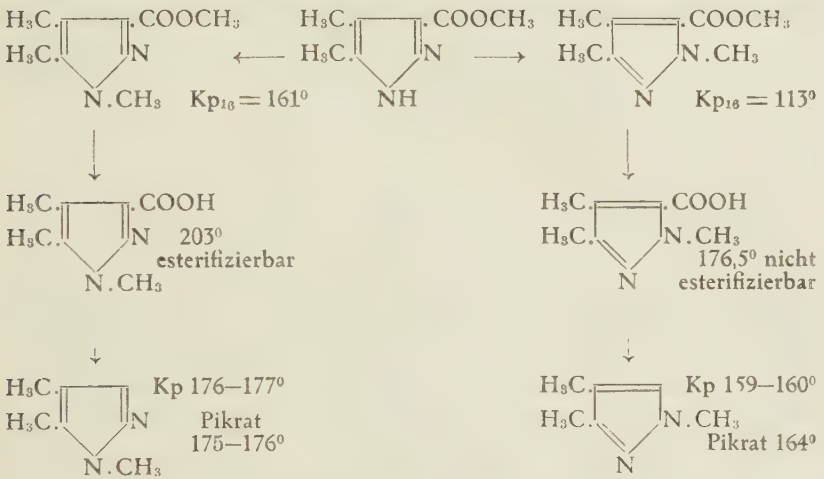
Nach genauer Untersuchung der Löslichkeitsverhältnisse meiner Pikrate bot eine Zerlegung des angeblichen 1,3,4-Trimethyl-pyrazols in seine Isomeren keine Schwierigkeiten (s. prakt. Teil).

Das Kohlhaas unterlaufene Versehen erscheint verständlich da er seine Untersuchungen im Banne der Broche'schen Arbeit[1])

1) v. Auwers und Broche, B. **55**, 3880 (1922).

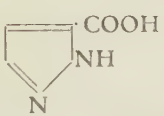
ausführte, welche die Nichtexistenz von 1,5-Dialkylpyrazolen zum Gesetz erhoben hatte. Dieser verhängnisvolle Irrtum wurde erst durch Hollmanns Untersuchungen richtiggestellt. Zum anderen erhielt ich bei der Nacharbeit wohl einen wesentlich unschärferen Siedepunkt (160—175°), als ihn Kohlhaas für sein Pyrazol angibt (163—165°), doch ließ sich eine Trennung des Isomerengemisches ebensowenig durch einfache Destillation wie durch Umkristallisation der Pikrate aus Wasser, wie es Kohlhaas tat[1]), erreichen.

Einen Überblick über die besprochenen Verbindungen und ihre Beziehungen zu einander gibt das nachstehende Schema:



F. Untersuchungen über Piperazinbildung.

Für α-Amidosäuren ist die leichte Anhydrisierbarkeit zu Diketopiperazinderivaten charakteristisch. Aus der entsprechenden Struktur



ist mithin auch das Auftreten der gleichen Erscheinung bei den 5-Pyrazolcarbonsäuren zu erklären.

1) Der von Kohlhaas angegebene Schmelzpunkt blieb völlig konstant, solange man Wasser als Umkristallisationsmittel verwandte.

Als allgemeine Bildungsweisen für die Dioxopiperazine[1]) kommt in erster Linie das Erhitzen von α-Aminosäureestern in Betracht, weniger das der freien Säuren. Beide Darstellungsmethoden führen in der Pyrazolreihe anscheinend nicht zum Ziel. Die Ester vertragen eine Destillation unter gewöhnlichem Druck, ohne Zersetzungserscheinungen zu zeigen. Ein Überhitzen der Pyrazolcarbonsäuren, um die Piperazinbildung zu erzwingen, ist nicht angängig, da oberhalb des Schmelzpunktes die Tendenz zur Abspaltung von Kohlendioxyd jeden anderen Reaktionsverlauf ausschließt.

Anders die acylierten Pyrazolcarbonsäuren! Bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes herrscht hier die Piperazinbildung fast durchweg gegenüber der Abspaltung von Kohlendioxyd vor. Die sauren Reste treten dabei mit dem Hydroxyl der Carboxylgruppe als Carbonsäure aus:

Der Reaktionsverlauf wird von der Natur der Acylgruppe in auffälliger Weise beeinflußt. Ob man aus einer quantitativen Aufarbeitung der Endprodukte direkt einen Rückschluß auf die Haftfestigkeit des sauren Restes ziehen kann, wird sich erst nach weiteren Versuchen entscheiden lassen.

Diketopiperazine entstanden ferner beim Erhitzen der Pyrazolcarbonsäuren mit den verschiedensten Säurechloriden. Die erwünschte Substitution trat demgegenüber stellenweise völlig zurück. Die von Fall zu Fall verschiedene Haftfestigkeit der sauren Reste spielt hier jedoch keine Rolle.

Parallel mit den Ergebnissen, wie sie beim direkten Erhitzen der Pyrazolcarbonsäuren mit den Säurechloriden beobachtet wurden, laufen die Erscheinungen bei der Umsetzung der beiden Komponenten in Pyridin. Das Gleichgewicht ist lediglich etwas zu Gunsten des Piperazins verschoben.

Kochen mit Essigsäureanhydrid wirkt auf die Pyrazolcarbon-

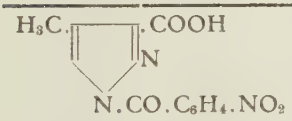
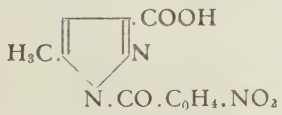
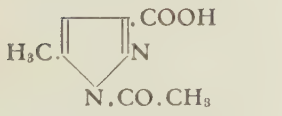
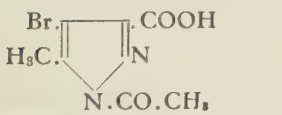
1) Die Ausdrücke „Diketopiperazine", „Dioxopiperazine" oder „Diazipiperazine" besagen dasselbe.

säuren mehr substituierend als anhydrisierend, im Gegensatz zu den einfachen α-Aminosäuren, wo die Behandlung mit demselben Reagenz fast quantitativ zur Bildung von Piperazin führt.

Unverkennbar stehen Natur und Stellung der C-Substituenten im Pyrazolkern mit der mehr oder minder großen Neigung zur Bildung von Piperazin im Zusammenhang. Ähnliche Beziehungen wurden schon vor Jahren bei den substituierten Bernsteinsäuren erkannt[1]). Erklärungsversuche, wie sie damals von Bischoff[2]) und Hjelt[3]) vertreten wurden, können heute nicht mehr ernstlich in Betracht gezogen werden. Eine auch nur einigermaßen einleuchtende Deutung ist vorläufig unmöglich. Ich will mich daher mit einer systematischen Zusammenstellung des bisher vorliegenden Tatsachenmaterials begnügen.

Tabelle I.[4])

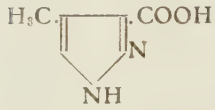
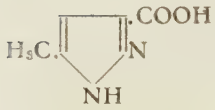
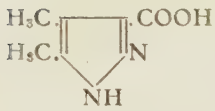
Ergebnisse der Brenzreaktion mit den acylierten Säuren:

	Bildung von Diketopiperazin	Abspaltung von Kohlendioxyd
	60%	40%
	90%	10%
	100%	0%
	100%	0%

1) Auwers und V. Meyer, B. **23,** 102 (1890).
2) Bischoff, Walden, Handb. d. Stereochemie S. 113 (1894).
3) Hjelt, B. **26,** 1925 (1893).
4) Die Zahlenangaben in den Tabellen sollen lediglich in großen Zügen ein Bild vom Verlauf der einzelnen Reaktionen geben. Einen Anspruch auf absolute Gültigkeit erheben sie nicht.

Tabelle II.

Verhalten der Pyrazolcarbonsäuren gegenüber Essigsäureanhydrid:

	Bildung von Diketopiperazin	Substitution
	0 %	100 %
	0 %	100 %
	10 %	90 %

Die Eigenschaften der von mir erhaltenen Diketopiperazine stehen in mancher Beziehung in einem bemerkenswerten Gegensatz zu den bisher bekannten Vertretern dieser Körperklasse. Wohl findet man in der Literatur meist verhältnismäßig hohe Schmelzpunkte angegeben, doch liegen sie selbst bei komplizierteren Körpern in der Regel unterhalb 300°. Demgegenüber konnten bis auf eine Ausnahme die von mir erhaltenen Dioxopiperazine bei Temperaturen bis 320° nicht zum Schmelzen gebracht werden. Sie sind stellenweise so widerstandsfähig, daß sie bei dunkler Rotglut nur unvollständig verbrennen. Die Analysenwerte bei der Verbrennung acylierter Pyrazolcarbonsäuren können infolgedessen durch die beim Erhitzen entstehenden Piperazine ungünstig beeinflußt werden.

Überraschen muß ferner eine bisher für Diketopiperazine noch nie beobachtete Unlöslichkeit in sämtlichen Lösungsmitteln, wodurch eine Reinigung und nähere Charakterisierung meiner Körper meist nicht durchführbar war. Aus der 3,4-Dimethylpyrazol-5-carbonsäure wurde allerdings ein Piperazin erhalten, das sich durch seinen verhältnismäßig niedrigen Schmelzpunkt

Tabelle III.

Verhalten der Pyrazolcarbonsäuren gegenüber Säurechloriden:

	Säurechlorid	Direkte Acylierung		Acylierung in Pyridin	
		Bildung von Diketopiperazin	Substitution	Bildung von Diketopiperazin	Substitution
	$CH_3.COCl$	0%	100%	0%	100%
	$NO_2.C_6H_4.COCl$	0%	100%	5%	95%
	$CH_3.COCl$	5%	95%	10%	90%
	$NO_2.C_6H_4.COCl$	95%	5%	100%	0%
	$NO_2.C_6H_4.COCl$	100%	0%	100%	0%
	$CH_3.COCl$	10%	90%	—	—
	$NO_2.C_6H_4.COCl$	100%	0%	100%	0%
	$CH_3.COCl$	10%	90%	—	—
	$NO_2.C_6H_4.COCl$	100%	0%	100%	0%

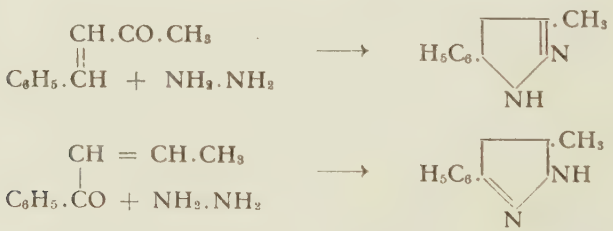
(283,5°) und eine, wenn auch geringe Lösungstendenz in Alkohol und Aceton von den andern deutlich unterschied. Die übrigen Körper wurden nur auf Grund ihrer Bildungsweisen und der beim Kochen mit verdünnter Lauge leicht eintretenden Aufspaltung zur Pyrazolcarbonsäure als Diketopiperazinderivate, zum mindesten als eine ihnen nahestehende Körperklasse angesehen.

Die abweichenden Eigenschaften meiner Piperazine legen die Vermutung nahe, daß in ihnen ein wesentlich größerer Ring vorliegt, als er den echten 2,5-Dioxopiperazinen zukommt. Grundsätzlich hat eine dahin gehende Annahme nach den Ruzicka'schen Arbeiten nichts Befremdendes mehr an sich. Eine positive Stütze dafür ist jedoch durch die vorliegenden Untersuchungen nicht erbracht, da es leider nicht möglich war, von irgend einer dieser Substanzen das Molekulargewicht zu bestimmen.

G. Über Pyrazolincarbonsäureester.

Bei den Dihydroderivaten der Pyrazole, den Pyrazolinen ist die freie Beweglichkeit des Iminowasserstoffatomes, wie sie eingangs als charakteristisch für die Körperklasse der Pyrazole erwähnt wurde, verloren gegangen. Das Auftreten von *A*-Isomerie ist mithin bei C-substituierten Pyrazolinen ebenso die Regel, wie das Fehlen derselben bei analog gebauten Pyrazolen.

Entgegen den Pyrazolen geht infolgedessen die Struktur solcher Pyrazoline eindeutig aus ihren Bildungsweisen hervor, z. B.:



Aus der Darstellung durch Anlagerung aliphatischer Diazokörper an eine Äthylenbindung lassen sich dagegen auch über die Struktur des entstehenden Pyrazolins keine zwingenden Schlüsse ziehen.

Für die beiden Pyrazolincarbonsäureester, die von mir aus Diazomethan bezw. Diazoäthan und Crotonsäureester als Zwischenprodukte bei der Darstellung der entsprechenden Pyrazolcarbonsäureester erhalten wurden, kamen je zwei[1]) Formen in Betracht,

a

und

b

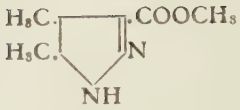
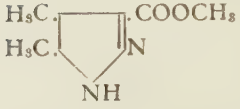
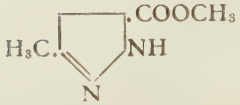
zwischen denen auf chemischem Wege kaum entschieden werden konnte.

Eine einwandfreie Lösung des Problems erbrachte die refraktometrische Untersuchung und zwar zu Gunsten der Formeln a.

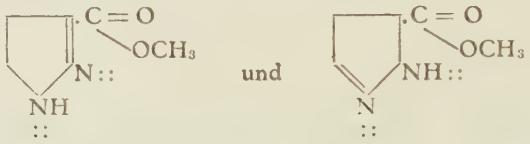
Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die fraglichen Pyrazolincarbonsäureester durch sehr hohe Exaltationen und Dispersionen ausgezeichnet sind, während ein zum Vergleich angeführter Körper, der auf Grund seiner Entstehung aus Acetylacrylsäureester und Hydrazinhydrat als 5-carbonsäureester angesprochen werden muß,

sich spektrochemisch durchaus normal verhält:

1) Bisher wurden keine Anhaltspunkte gefunden, die zu einer Verlegung der Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoff- oder zwei Stickstoff-Atome berechtigen. Derartige Formeln wurden daher unberücksichtigt gelassen.

	$E\Sigma\alpha$	$E\Sigma He$	$E(\Sigma\beta - \Sigma\alpha)$
	+ 1,56	+ 1,69	+ 103%
	+ 1,44	+ 1,55	+ 83%
	+ 0,03	+ 0,03	— 0,01%

Die Erklärung für das unterschiedliche Verhalten geben folgende Formelbilder:



Im ersten Fall liegt ein fortlaufend konjugiertes System vor, bestehend aus den Doppelbindungen der Carbonylgruppe, des Pyrazolinkernes und den Restvalenzen des Stickstoffs; im anderen Fall ist dagegen keine echte Konjugation vorhanden.

Zweifellos verdiente von vorneherein unter den strittigen Formeln die Konstitution a den Vorzug, da sie auf Grund der ihr eigenen Konjugation als die stabilere angesehen werden mußte. Die naheliegende Annahme, daß der Reaktionsverlauf lediglich von dem Streben nach einer möglichst stabilen Modifikation beherrscht werde, kann jedoch nicht aufrecht erhalten werden. Über die Gründe, die zu dieser Annahme führen, will ich mich an dieser Stelle nicht weiter äußern. Die Verhältnisse sind auch noch nicht genügend geklärt, um schon ein abschließendes Urteil fällen zu können.

Eine eingehende Untersuchung würde über den Rahmen der mir gestellten Aufgabe hinausgehen. Sie muß daher einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben.

Praktischer Teil.

A.

Ausgangsmaterial für die erste Versuchsreihe waren der 3,5-Methyl-pyrazolcarbonester und die zugehörige Säure. Beide Verbindungen wurden nach der Vorschrift von Knorr[1]) in guter Ausbeute mit den angegebenen Eigenschaften erhalten.

Ein Disilbersalz bildete die Säure nicht. Versetzte man ihre alkoholische Lösung mit 2 Mol Ammoniak, so fiel bei Zusatz von konzentrierter Silbernitratlösung sofort das schwerlösliche Monosilbersalz aus, das einer weiteren Umsetzung in dem gewünschten Sinne nicht fähig war. Die Existenz eines Dinatriumsalzes ist unwahrscheinlich. Durch Auflösen der Säure in 2 Mol Natriummethylat entstand eine nicht filtrierbare Gallerte. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in ätherischer Suspension mit Säurechloriden gekocht, ohne daß eine Umsetzung beobachtet werden konnte.

1-Acetyl-3-methyl-5-pyrazol-carbonsäureester.[2])

5 g Ester wurden bei Feuchtigkeitsausschluß mit 20 g Acetylchlorid auf dem Wasserbad bis zum Aufhören der anfangs lebhaften Salzsäureentwicklung gekocht, wozu etwa 2 Stunden erforderlich waren. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetylchlorids filtrierte man noch heiß von geringen Mengen salzsauren Salzes ab und unterwarf das ölige Filtrat der Vakuumdestillation im Sichelkolben, wobei es bis zum letzten Tropfen unter 14 mm Druck zwischen 141° und 143° überging. Das Destillat erstarrte zu einer schneeweißen Masse, die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert werden konnte. Schmelzpunkt:

1) A. **279**, 217 (1894).

2) Für die Formulierung der acylierten Pyrazole gilt, soweit ihre Konstitution nicht bewiesen werden konnte, das in der Anmerkung auf Seite 7 Gesagte.

68,5—69,5°. Der Ester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich, schwerer in Ligroin (50—60°) und Wasser.

0,1415 g Subst.: 18,5 ccm N (21°, 744,5 mm).
$C_9H_{12}O_3N_2$. Ber.: N 14,3%. Gef.: N 14,4%.

Bromierung in Eisessiglösung hatte Abspaltung der Acetylgruppe zur Folge. Man erhielt als einziges Reaktionsprodukt den

4-Brom-3,5-methyl-pyrazol-carbonsäureester.

Als Darstellungsmethode kommt naturgemäß nur die Bromierung des noch nicht acetylierten 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäureesters in Betracht, der sich in Eisessiglösung schnell mit der berechneten Menge Brom umsetzt. Das auskristallisierende bromwasserstoffsaure Salz, das bei 188° unter Zersetzung schmilzt, läßt sich durch gelindes Kochen mit Wasser spalten. Das Öl erstarrt bald. Aus heißem Schwerbenzin (110—120°) fällt der Körper in Form weißer verfilzter Nädelchen aus, die von fast allen anderen Lösungsmitteln leicht aufgenommen werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 110—110,5°.

0,1174 g Subst.: 12,6 ccm N (20°, 740 mm).
0,1886 g Subst.: 0,1514 g AgBr.
$C_7H_9O_2N_2Br$. Ber.: N 12,0%, Br 34,3%.
Gef.: N 12,2%, Br 34,2%.

1-Acetyl-5-methyl-3-pyrazol-carbonsäure.

10 g der Knorr'schen Säure wurden 5 Stunden lang unter Rückfluß mit 50 g Acetylchlorid gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte die gesuchte Säure, die in weißen flachen Nadeln aus Alkohol kristallisierte. Schmelzpunkt 172°. Wie die meisten acylierten Pyrazolcarbonsäuren ist auch diese durch Unlöslichkeit in Ligroin und Schwerlöslichkeit in Wasser und Äther ausgezeichnet.

0,1029 g Subst.: 0,0449 g H_2O, 0,1887 g CO_2.
0,1176 g Subst.: 17,8 ccm N (19°, 742 mm).
$C_7H_8O_3N_2$. Ber.: C 50,0%, H 4,8%, N 16,7%.
Gef.: C 50,0%, H 4,9%, N 16,8%.

Die Acetylierung kann auch durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid erzielt werden. Die beim Erkalten sofort

rein ausfallende Säure wurde durch Auswaschen mit Äther von anhaftendem Essigsäureanhydrid befreit. Über eine dritte Darstellungsmethode wird in Teil B berichtet.

Bei der Bromierung in Eisessig tritt die Acetylgruppe aus, wie aus der Identität des entstandenen Körpers mit der unten beschriebenen Säure hervorgeht:

4-Brom-3,5-methyl-pyrazol-carbonsäure.

Darstellung durch Bromierung der Säure in heißem Eisessig. Die berechnete Menge Brom wurde fast augenblicklich aufgenommen. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig den konstanten Schmelzpunkt 256°. Das hellgraubraune sandige Pulver ist in Alkohol leicht, in Eisessig und Wasser erheblich schwerer löslich.

0,1523 g Subst.: 0,1396 g AgBr.
0,0896 g Subst.: 11,1 ccm N (18°, 740 mm).
$C_5H_5O_2N_2Br$. Ber.: Br 39,0%, N 13,7%.
Gef.: Br 39,0%, N 13,9%.

1-Acetyl-4-brom-5-methyl-3-pyrazol-carbonsäure

8 g der bromierten Säure kochte man, bis alles in Lösung gegangen war, mit 30 g Acetylchlorid (5—6 Stunden). Das überschüssige Säurechlorid wurde nach beendeter Umsetzung vertrieben und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Leicht löslich in Alkohol, schwerer in Benzol und Toluol.

Bei 179,5° verwandelt sich der Körper in ein nicht weiter schmelzbares Diketopiperazinderivat (siehe Teil E).

0,0957 g Subst.: 9,6 ccm N (18°, 740 mm).
0,1989 g Subst.: 0,1571 g AgBr.
$C_7H_7O_3N_2Br$. Ber.: N 11,3%, Br 32,4%
Gef.: N 11,2%, Br 32,6%.

Prüfung auf Haftfestigkeit der Acetylgruppe:

Einleiten von Salzsäuregas in die auf 0° abgekühlte acetonische Lösung der eben besprochenen Säure ließ nach kurzer Zeit einen weißen Niederschlag entstehen, der als die 4-Brom-3,5-methyl-pyrazolcarbonsäure (256°) identifiziert werden konnte. Derselbe Körper wurde aus der für kurze Zeit (1/2 Minute) in Soda gelösten acetylierten Säure durch Neutralisation erhalten.

In beiden Fällen war demnach der Säurerest abgespalten worden.

1-Benzoyl-5-methyl-3-pyrazol-carbonsäure.

Darstellung und physikalische Eigenschaften siehe Teil B. Hinsichtlich des chemischen Verhaltens ist die geringe Haftfestigkeit der Benzoylgruppe bemerkenswert. Veresterungsversuche durch Kochen (10—20 Minuten) mit äthyl- oder methylalkoholischer Salzsäure führten unter Abspaltung des sauren Restes zu den Estern des Stammpyrazols, einmal zu dem schon von Knorr dargestellten Äthylester (82°), zum andern zu dem noch nicht bekannten

3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäuremethylester.

Der aus der 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure durch Kochen mit methylalkoholischer Salzsäure erhaltene Ester geht bei 147° (14 mm) als zähes schleimiges Öl über. Der beim Reiben schnell erstarrende Körper wird aus viel niedrig siedendem Ligroin (50 bis 60°) umkristallisiert, bis der konstante Schmelzpunkt 74—77° erreicht ist. Außer in Ligroin in den gebräuchlichen Solventien leicht löslich.

0,1030 g Subst.: 18,6 ccm N (16°, 731 mm).
$C_6H_8O_2N_2$. Ber.: N 20,0%. Gef.: N 20,15%.

1-o-Nitrobenzoyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure.

Behandelte man die entsprechende acetylierte Säure (172°) in acetonischer Lösung mit 1¼ Mol o-Nitrobenzoylchlorid[1]),

1) In der Literatur findet man widersprechende Angaben über das Verhalten des o-Nitrobenzoylchlorids bei der Destillation. [Vgl. B. **12**, 351, 1943 (1897); Ann. Chem. **367**, 128 (1909).]

Nach v. Auwers und Daniel [J. pr. (2) **110**, 259 (1925).] soll jede Explosionsgefahr vermieden sein, wenn man vor der Vakuumdestillation für vollständige Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids sorgt. Trotz genauer Beobachtung der von den beiden Autoren gegebenen Vorschriften trat in einem Fall eine heftige Explosion ein, als das wegen einer Störung für kurze Zeit unterbrochene Vakuum wieder angesaugt wurde, während der

so fiel nach 2—3 stündigem Kochen ein sandiger Niederschlag aus. Durch Verdampfen des Lösungsmittels wurden weitere Mengen Säure erhalten, die man durch Digestion mit Äther von anhaftendem o-Nitrobenzoylchlorid befreite. Der Schmelzpunkt war nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol konstant: 223—225°. Die Säure zeigt die für diese Körperklasse charakteristischen Löslichkeitsverhältnisse, wird jedoch von Aceton und Äther etwas schwerer aufgenommen.

0,1139 g Subst.: 0,2180 g CO_2, 0,0340 g H_2O.
0,1112 g „ : 15,4 ccm N (17°, 736 mm).
$C_{12}H_9O_5N_3$. Ber.: C 52,3%, H 3,3%, N 15,3%.
Gef.: C 52,2%, H 3,3%, N 15,5%.

Verseifenden Agentien gegenüber ist die Säure verhältnismäßig widerstandsfähig. Aus Sodalösung kann sie nach 2—3 Minuten noch schmelzpunktsrein zurückerhalten werden. Auch die Veresterung mit alkoholischer Salzsäure gelingt ohne Schwierigkeit:

1-o-Nitrobenzoyl-3-methyl-pyrazol-5-carbonsäure-methylester.

1 g Säure kochte man 15 Minuten lang mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure; der beim Eingießen in Wasser quantitativ ausfallende Niederschlag erwies sich als der zugehörige Ester. Er löst sich leicht in Alkohol und Aceton, schwerer in Äther und Ligroin, garnicht in Wasser. Weiße Nädelchen aus Schwerbenzin. Schmelzpunkt 163—165°.

0,1016 g Subst.: 0,2019 g CO_2, 0,0361 g H_2O.
$C_{13}H_{11}O_5N_3$. Ber.: C 54,0%, H 3,8%.
Gef.: C 54,2%, H 4,0%.

Bromierungsversuche.

a) in Eisessig.

Eine Lösung der Säure (223—225°) in Eisessig nahm weder

Destillierkolben in dem heißen Ölbad verblieben war. Da die größere Hälfte des Säurechlorides schon überdestilliert war, kam Anwesenheit von Thionylchlorid als Ursache der Zersetzung hier nicht in Frage. Augenscheinlich bilden die o-Nitrobenzoylchloriddämpfe mit Luft ein explosives Gemisch. Sieht man sich daher gezwungen, die Destillation zu unterbrechen, so ist für völlige Abkühlung des Kolbeninhaltes zu sorgen, bevor wieder evakuiert wird.

bei gewöhnlicher noch bei erhöhter Temperatur nennenswerte Mengen Brom auf. Beim Erkalten der stark eingeengten Lösung erhielt man das Ausgangsprodukt fast quantitativ zurück. Aus der Mutterlauge konnte durch Ausspritzen mit Wasser eine sehr geringe Menge eines nicht definierten Körpers isoliert werden.

b) mit Natriumhypobromit.[1])

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß man die zu bromierende Säure in zweifach normaler Natronlauge aufnimmt und zwei Äquivalente Brom, in Natronlauge von gleicher Konzentration gelöst, hinzutropfen läßt.

Im vorliegenden Fall konnte keine Umsetzung beobachtet werden, wenn man die Säure bei 0° zwei bis drei Minuten der Hypobromitlösung aussetzte. Bei längerer Einwirkungsdauer oder geringer Temperaturerhöhung (+ 20°), erhielt man stets ein Gemisch von 4-Brom-3,5-methyl-pyrazolcarbonsäure (256°) mit o-Nitrobenzoesäure; durch Behandeln mit Aceton ließ sich ohne Schwierigkeit die leichter lösliche o-Nitrobenzoesäure abtrennen.

Versuche zur Decarboxylierung[2]) der acylierten Säuren

a) durch direktes Erhitzen.

Die acetylierte 3,5-Methyl-pyrazolcarbonsäure (172°) zeigte, über ihren Schmelzpunkt erhitzt, eine lebhafte Gasentwicklung. Die Schmelze erstarrte aber bald wieder zu einem braunen Diketopiperazinderivat. Im Vakuum destillierte bei gewöhnlicher Temperatur ein wasserklarer, sauer reagierender Körper über, der durch Kakodylreaktion als Essigsäure identifiziert werden konnte.

Die entsprechende o-nitrobenzoylierte Säure (223—225°) erhitzte man im schräg gestellten Destillierkolben im Vakuum unter Rückfluß bis zum Aufhören der Kohlensäure-Entwicklung. Beim Umstellen des Kölbchens ging zwischen 195° und 205° (14 mm) ein schnell erstarrendes gelbes Öl über, während im Kolben das bekannte Diketopiperazin hinterblieb. Dem Destillat

1) v. Auwers und Lohr J. pr. (2) **108**, 305 (1924).

2) In den Überschriften wurde der Kürze halber mehrmals der nicht ganz korrekte Ausdruck „Decarboxylierung" für „Abspaltung von Kohlendioxyd" verwandt.

wurden durch Digestion mit Soda große Mengen o-Nitrobenzoesäure entzogen. Der geringe in Alkali unlösliche Rückstand zeigte nach dem Umkristallisieren aus Äthylalkohol denselben Schmelzpunkt (119—120°) wie der von Auwers und Daniel dargestellte und als 1-o-Nitrobenzoyl-3-methyl-pyrazol angesehene Körper. Auch die Mischprobe hielt die Substanz aus. Ausbeute etwa 10%.

b) durch Erhitzen in einem hochsiedenden Lösungsmittel.

Benzoesäureisoamylester siedet bei 261°. Die in ihm gelöste o-nitrobenzoylierte Säure spaltete bei dieser Temperatur Kohlendioxyd ab, wie durch vorgelegtes Kalkwasser erkannt wurde. Eine Verbesserung der Ausbeute brachte der Versuch nicht, da nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wieder reichliche Mengen Piperazin zurückblieben.

Konstitutionsbestimmung der acylierten 4-Methyl-3(5)-pyrazolcarbonsäure.

4-Methyl-3(5)-pyrazol-carbonsäureester wurde nach v. Pechmann und Burkhard[1]) durch Oxydation des entsprechenden Pyrazolins (aus Diazomethan und Crotonsäureester) erhalten, ebenso die zugehörige Säure. Die Angaben der beiden Autoren wurden durchweg bestätigt gefunden.

1-o-Nitrobenzoyl-4-methyl-3-pyrazolcarbonsäure.

1 g Ausgangssäure wurde in einem kurzen breiten Reagenzglas mit 2 g o-Nitrobenzoylchlorid (1½ Mol) zu einem Brei angerührt und durch ein aufgesetztes Steigrohr mit anschließendem Chlorcalciumröhrchen vor Feuchtigkeit geschützt. Nach ½ stündigem Erhitzen im Ölbad auf 150° hatte die anfangs lebhafte Salzsäureentwicklung nachgelassen. Nach dem Erkalten zerschlug man das Reagenzglas und pulverisierte den festen Kuchen im Porzellanmörser. Mehrmaliges Digerieren mit Äther entzog dem Reaktionsprodukt überschüssiges o-Nitrobenzoylchlorid. Aus Eisessig kristallisierte die Säure in Form eines hellbraunen feinen

1) B. **33**, 3592 (1900).

Kristallpulvers. Sie schmilzt zwischen 224,5° und 226,5°. Der Körper löst sich mäßig in Alkohol, schwerer in Eisessig und in Wasser, garnicht in Äther.

0,0970 g Subst.: 0,1868 g CO_2, 0,0331 g H_2O.
$C_{12}H_9O_5N_3$. Ber.: C 52,4%, H 3,3%.
Gef.: C 52,5%, H 3,8%.

Brauchbar ist auch eine andere Methode zur Acylierung, indem man das Säurechlorid in etwas absolutem Äther gelöst, unter guter Kühlung zu der in Pyridin gelösten Ausgangssäure hinzutropfen ließ. Nach 20 Minuten wurde durch Eingießen in verdünnte eiskalte Schwefelsäure aufgearbeitet, wobei sich die o-nitrobenzoylierte Säure, verunreinigt durch geringe Mengen Piperazin, abschied.

Durch Kochen mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure wurde die Säure innerhalb ½ Stunde quantitativ verestert.

1-o-Nitrobenzoyl-4-methyl-5-pyrazol-carbonsäure-methylester.

Aus dem Ausgangsester in ganz analoger Weise durch 20 Minuten langes Erhitzen auf 140° erhalten. Umkristallisieren aus Äthylalkohol brachte den Körper sofort auf den konstanten Schmelzpunkt 150,5 – 152°. Unlöslich in Wasser, mäßig in Alkohol, leicht in Benzol. Der Körper ist identisch mit dem durch Veresterung der oben beschriebenen Säure erhaltenen.

0,1186 g Subst.: 14,9 ccm N (16°, 750 mm).
$C_{13}H_{11}O_5N_3$. Ber.: N 14,5%. Gef.: N 14,4%.

4-Methyl-pyrazol.

v. Pechmann stellte die Base aus der 4-Methyl-pyrazol-3 (5)-carbonsäure durch Destillation mit der vierfachen Menge Natronkalk dar. Es empfiehlt sich jedoch, die freie Säure in der im Abschnitt D genau beschriebenen Weise lediglich durch Erhitzen über den Schmelzpunkt zu decarboxylieren. Der Siedepunkt lag unter 13 mm Druck bei 95°.

Optische Konstanten der Base:

$d\ \frac{16,6}{4} = 1,0184$; $d\ \frac{20}{4} = 1.015.$

$n_\alpha = 1,48951$; $n_{He} = 1,49349$; $n_\beta = 1.50270$; $n_\gamma = 1.51077$ bei 16,7°.

$n\ \frac{20}{\alpha} = 1,4880$; $n\ \frac{20}{He} = 1,4920.$

	M_α	M_{He}	M_β-M_α	M_γ-M_α
Ber. für $C_4H_6N^{II}N{-}N{=}C\ F$	23,60	23,79	0,62	1,02
Gef.	23,28	23,44	0,53	0,85
EM	— 0,32	— 0,35	— 0,09	— 0,17
$E\Sigma$	— 0,39	— 0,43	— 14,5%	— 16,7%

1-o-Nitrobenzoyl-4-methylpyrazol.

Äquimolekulare Mengen des Pyrazols und des Säurechlorids gab man in absolut-ätherischer Lösung zusammen und kristallisierte das ausfallende Rohprodukt aus Alkohol um. Flache glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 106,5—108°. Siedepunkt 209° bis 211° unter 15 mm Druck. Schwer löslich in Äther.

0,1027 g Subst.: 16,6 ccm N (20°, 746 mm).
$C_{11}H_9N_3O_3$. Ber.: N 18,2%. Gef.: N 18,1%.

Decarboxylierung der Säure (224,5—226,5°).

2 g Säure wurden in der üblichen Weise über ihren Schmelzpunkt erhitzt. Das unter 15 mm Druck zwischen 195° und 215° übergehende Destillat erstarrte bald. Es bestand aus 0,6 g o-Nitrobenzoesäure, die mit Soda ausgezogen wurden. Der Rückstand war das erwartete 1-o-Nitrobenzoyl-4-methylpyrazol. Ausbeute etwa 40%.

1-Acetyl-4-methyl-pyrazol-carbonsäure.

Die Acetylierung der Ausgangssäure wurde durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid durchgeführt. Die beim Erkalten sofort rein ausfallende Säure schmilzt bei 199—200° unter Zersetzung. Sie zeigt die üblichen Löslichkeitsverhältnisse und kann aus Alkohol umkristallisiert werden.

0,0933 g Subst.: 14,0 ccm N (18°, 746 mm).
$C_7H_8O_3N_2$. Ber.: N 16,7%. Gef.: N 16,9%.

Die Methylierung des Acetonoxalesters wurde nach den Angaben von Kötz und Lemien[1]) durch Behandlung des festen Natrium-acetonoxalesters mit Jodmethyl oder mit Dimethylsulfat (in benzolischer Suspension) durchgeführt. Das neutrale Reaktionsgemisch wurde in verdünnte Schwefelsäure eingetragen. Die getrockneten Ätherauszüge lieferten in jedem Fall nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 90—100% Acetonoxalester unverändert zurück. Die Ausbeuten an dem methylierten Körper, der unter 11 mm Druck zwischen 121° und 123° siedete, waren dementsprechend gering.

1 g Methylierungsprodukt, in konzentriert wässrig-alkoholischer Lösung mit 1,4 g o-Nitrobenzoylhydrazin zusammengegeben, lieferte nach 24 stündigem Stehen einen reichlichen Niederschlag, der durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt seine Identität mit dem in Teil B dargestellten o-Nitrobenzoylhydrazon des Acetonoxalesters erwies.

Enolreaktion mit Eisenchlorid trat bei dem Kötz'schen Körper erst nach einiger Zeit (1—2 Minuten) auf, was auf einer Spaltung des Äthers unter der Einwirkung der zufolge Hydrolyse vorhandenen Salzsäure beruht.

Die optische Untersuchung ergab folgende Resultate:

$$d\,\frac{17}{4} = 1{,}1051 \quad ; \quad d\,\frac{20}{4} = 1{,}102.$$

$$n_\alpha = 1{,}47421;\ n_{He} = 1{,}47923;\ n_\beta = 1{,}49253 \text{ bei } 17°.$$

$$n\,\frac{20}{\alpha} = 1{,}4729 \quad ; \quad n\,\frac{20}{He} = 1{,}4779.$$

	M_α	M_{He}	M_β-M_α
Ber. für $C_8H_{12}O_2$'O_2'' *F*	41,64	41.86	0,74
Gef.	43,78	44,18	1.44
EM	+ 2,14	+ 2,31	+ 0,70
EΣ	+ 1,24	+ 1,34	+ 95%

1) J. pr. (2) **90**, 382 (1914).

3,4(4,5)-Dimethyl-pyrazol-5(3)-carbonsäureester.

30 g Nitrosoäthylurethan wurden nach v. Pechmann[1]) auf Diazoäthan verarbeitet. Die rotbraune ätherische Lösung versetzte man unter Zugrundelegung einer durchschnittlichen Ausbeute an Diazoäthan von 20% (nach v. Pechmann) mit 4,1 g Crotonsäureester. Der Kolben wurde mit einem gut dichtenden Korken mit Kapillarrohr verschlossen und vor Licht geschützt stehen gelassen. Nach 3—4 Tagen war die Lösung entfärbt. Man verdampfte den Äther und entfernte eventuell vorhandenen überschüssigen Crotonsäureester im Vakuum im Wasserstoffstrom (Bad 30—40°). Der Rückstand war bis auf geringe Mengen eines harzigen Nebenproduktes reines Pyrazolin (s. Abschnitt F). Es wurde in der 20 fachen Menge reinen Äthers gelöst und unter sehr guter Kühlung mit zwei Äquivalenten Brom oxydiert. Das Pyrazol schied sich sofort als sandiger Niederschlag aus, der zur Entfernung von Bromwasserstoffsäure mit Sodalösung digeriert wurde. Der Ester fällt aus heißem Schwerbenzin (110 bis 120°) beim Erkalten in Form weißer verfilzter Nädelchen aus, die bei 140—141,5° schmelzen. Die meisten organischen Lösungsmittel nehmen ihn leicht auf, Wasser und Ligroin etwas schwerer.

0,0817 g Subst.: 13,0 ccm N (18°, 750 mm).
$C_7H_{10}O_2N_2$. Ber.: N 18,2%. Gef.: N 18,1%.

1-o-Nitrobenzoyl-3,4-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäureester.

Die Darstellung und Aufarbeitung des Körpers erfolgt in der üblichen Weise. Zur Einleitung der Reaktion ist eine etwas höhere Temperatur (160°) erforderlich. Der Ester kann aus Äthylalkohol umkristallisiert werden. Er bildet schwach gelbliche Nädelchen, die in Benzol leicht löslich, in Wasser und Äther dagegen praktisch unlöslich sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 139,5—140,5°.

0,0814 g Subst.: 10,1 ccm N (17°, 744 mm).
$C_{14}H_{13}O_5N_3$. Ber.: N 13,9%. Gef.: N 14,0%.

1) B. **31**, 2643 (1898).

3,4(4,5)-Dimethyl-pyrazol-5(3)-carbonsäure.

Durch Verseifung des zugehörigen Esters mit alkoholischer Kalilauge erhalten. Die Säure wird aus viel Wasser umkristallisiert. Sie fällt als graubraunes Pulver aus und schmilzt bei 274 bis 276°. Sie zeichnet sich durch geringe Löslichkeit in Wasser und Unlöslichkeit in Benzol aus.

0,0841 g Subst.: 14,8 ccm N (18°, 750 mm).
$C_6H_8O_2N_2$. Ber.: N 20,0%. Gef.: N 20,0%.

Erhitzte man die Säure in einem Heizbad aus Wood'schem Metall, so ging sie unter Verlust von Kohlensäure in einen hellgelbgrün gefärbten Körper über, der bei der Rektifikation unter 11 mm Druck bei 111° siedete. Siedepunkt und Schmelzpunkt des erstarrten Destillates (58°) stehen in Übereinstimmung mit den Konstanten des 3,4(4,5)-Dimethyl-pyrazols nach v. Auwers und Kohlhaas.[1]) Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Die Überführung der Säure in ihr o-Nitrobenzoylderivat mißlang; sie reagiert mit o-Nitrobenzoylchlorid ausschließlich unter Bildung von o-Nitrobenzoesäure und Diketopiperazin (s. Teil F).

Man versuchte dann auf dem Umweg über die entsprechende acetylierte Säure zum Ziel zu kommen:

1-Acetyl-4,5-dimethyl-3-pyrazolcarbonsäure.

2 g Ausgangssäure wurden 2—3 Stunden lang mit 15 g Essigsäureanhydrid unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten schieden sich seidig glänzende lange Nadeln aus. Durch wiederholtes Ausziehen mit Aceton wurde die acetylierte Säure von dem schwerer löslichen Diketopiperazin, dessen Entstehung nicht zu vermeiden war, abgetrennt. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 197—199°. Die Säure ist in Alkohol und Äther schwer löslich.

0,0745 g Subst.: 10,2 ccm N (21°, 745 mm).
$C_8H_{10}O_3N_2$. Ber.: N 15,4%. Gef.: N 15,2%.

Gab man zu einer acetonischen Lösung der Säure 1¼ Mol

1) A. **437**, 43 (1924).

o-Nitrobenzoylchlorid, so konnte trotz mehrstündigen Kochens eine Umsetzung nicht erzielt werden; ebensowenig in einer Lösung von Methyl-äthylketon. Höher siedende Lösungsmittel wie Toluol und Xylol begünstigen wieder die Bildung von Piperazin, ohne die gewünschte Verdrängung der Acetylgruppe durch den o-Nitrobenzoylrest herbeizuführen.

B.

Acetonoxalsäure

entsteht aus dem Natrium-acetonoxalester durch gelinde Verseifung mit 1 Mol Natriumhydroxyd[1]). Durch Kondensation mit den verschiedensten Säurehydraziden erlaubte sie in den meisten Fällen eine glatte Synthese der acylierten Pyrazolcarbonsäuren, deren Aufbau auf anderen Wegen nur schwierig oder garnicht möglich war.

Die Kondensationen wurden ohne Ausnahme nach einem gemeinsamen Schema durchgeführt, indem man die wässrige Lösung der Acetonoxalsäure mit einer konzentrierten alkoholischen Lösung des Säurehydrazides (1 1/4 Mol) versetzte. Das Gemisch blieb 1—2 Tage bei mäßig erhöhter Temperatur (30 bis 40°) stehen. Das Reaktionsprodukt schied sich zum größten Teil aus. Der Rest konnte aus den Mutterlaugen durch Eingengen isoliert werden.

Die zu den Kondensationen verwandten Säurehydrazide wurden allgemein durch Behandlung der entsprechenden Säureester mit Hydrazinhydrat erhalten. Für die Darstellung des Acetylhydrazides empfiehlt sich die Methode von Schäfer und Schwan[2]), die bessere Ausbeuten als ein von Curtius[3]) angegebenes Verfahren liefert. Betreffs der Darstellung der übrigen Säurehydrazide sei auf die Originalliteratur verwiesen.[4])

1) Mumm und Bergell, B. **45**, 3040 (1913).

2) J. pr. (2) **51**, 158 (1895).

3) J. pr. (2) **53**, 524 (1896).

4) $NH_2.NH.COOC_2H_5$: Diels, B. **47**, 2183 (1915).
$NH_2.NH.COC_6H_5$: Curtius, B. **23**, 3028 (1890).
$NH_2.NH.COC_6H_4NO_2$: Trachmann, J. pr. (2) **51**, 168 (1895).

1-Benzoyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol war der Schmelzpunkt konstant: 179,5—181,5°. Die feinen glitzernden Nädelchen wurden von Alkohol und Äther nur schwer, von Wasser noch schwerer und von Ligroin überhaupt nicht aufgenommen.

0,0816 g Subst.: 0,1868 g CO_2, 0,0335 g H_2O.
0,0807 g „ : 9,0 ccm N (19°, 752 mm).
$C_{12}H_{10}O_3N_2$. Ber.: C 62,6%, H 4,4%, N 12.2%.
Gef.: C 62,5%, H 4.6%, N 12,6%.

Über die chemischen Eigenschaften der Säure wurde in Teil A berichtet.

1-Carbäthoxy-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure.

Die aus Alkohol umkristallisierte Säure schmolz unter lebhafter Zersetzung bei 174—175°. Sie zeigt die üblichen Löslichkeitsverhältnisse.

0,1161 g Subst.: 0,2048 g CO_2, 0,0559 g H_2O.
$C_8H_{10}O_4N_2$. Ber.: C 48,5%, H 5,1%.
Gef.: C 48,1%, H 5,4%.

Durch Kondensation von Essigsäurehydrazid bezw. o-Nitrobenzoylhydrazid mit Acetonoxalsäure wurden dieselben Säuren erhalten, die durch Acylierung der 3,5-Methylpyrazol-carbonsäure gewonnen worden waren (vergl. Teil A). Bei der acetylierten Säure wurde der Schmelzpunkt etwas höher gefunden: 174,5—175°. Die eingeengte Mutterlauge schied geringe Mengen 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure aus.

Als einziges Reaktionsprodukt trat die 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure bei der Kondensation von Acetonoxalsäure mit essigsaurem Semicarbazid auf. Um alle Faktoren, die man für die Abspaltung der Carbonamidgruppe verantwortlich machen konnte, möglichst auszuschließen, wurde eine zweite Kondensation bei —12° angesetzt. Auch wurde auf eine Reinigung des ausgefallenen Körpers verzichtet. Der Schmelzpunkt lag bei 225°, der Mischschmelzpunkt mit der reinen 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure bei 229°, sodaß an der Identität der beiden Substanzen nicht zu zweifeln ist.

Acetonoxalester

wurde aus dem nach Knorr[1]) dargestellten Natriumsalz durch verdünnte Schwefelsäure in Freiheit gesetzt. Unter 13 mm Druck siedete er unzersetzt bei 103°.

Bei der optischen Untersuchung wurden folgende Werte gefunden:

$$d\ \frac{18{,}1}{4} = 1{,}1261 \quad ; \quad d\ \frac{20}{4} = 1{,}123.$$

$n_\alpha = 1{,}46699$; $n_{He} = 1{,}47228$; $n_\beta = 1{,}48654$; $n_\gamma = 1{,}50113$ bei 18,1°.

$$n\ \frac{20}{\alpha} = 1{,}46613 \quad ; \quad n\ \frac{20}{He} = 1{,}47142.$$

Berechnung auf Keton:

	M_α	M_{He}	M_β-M_α	M_γ-M_α
Ber. für $C_7H_{10}O_3''O_1^c$	36,02	36,20	0,58	0,94
Gef.	38,95	39,33	1,39	2,42
EM	+ 2,93	+ 3,13	+ 0,81	+ 1,48
EΣ	+ 1,85	+ 1,98	+ 140%	+ 158%

Berechnung auf Enol:

Ber. für $C_7H_{10}O_2^cO_2''$ *F*	37,04	37,25	0,67	1,08
Gef.	38,95	39,33	1,39	2,42
EM	+ 1,91	+ 2,08	+ 0,72	+ 1,34
EΣ	+ 1,21	+ 1,32	+ 107%	+ 124%

Nimmt man den $E\Sigma_D$-Wert des O-Methyläthers + 1,34 (s. Teil A) als den theoretischen Wert für reines Enol an, so errechnet man nach v. Auwers[2]) einen Enolgehalt von 98,7%.

Legt man der Berechnung den für reines Acetessigester-Enol angegebenen Wert zu Grunde, so findet man 96,6% Enol.

Diese Werte für den Enolgehalt haben nur annähernde Gültigkeit, da die beiden zum Vergleich herangezogenen Körper, was ihre optische Wirksamkeit anbetrifft, keine ideale Übereinstimmung mit dem Acetonoxalester zeigen.

Der Acetonoxalester wurde mit den verschiedensten Säurehydraziden kondensiert. Man arbeitete stets in einer konzen-

1) B. **20,** 2189 (1887).

2) A. **415,** 169 (1918).

trierten wäßrig-alkoholischen Lösung, die man 2 bis 3 Tage bei 40° stehen ließ. In den meisten Fällen kristallisierte das Kondensationsprodukt aus. Die wasserlöslichen Acetyl- und Carbäthoxykörper isolierte man, indem man das Reaktionsgemisch einige Stunden im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure stehen ließ.

Die offenen Hydrazone sind alle in Alkali löslich.

1-Carbonamid-3-methyl-pyrazol-5-carbonsäureester.

Der Körper wurde 2—3 mal aus Toluol umkristallisiert. Unter heftiger Gasentwicklung schmilzt er bei 131°. Weiße büschelförmige Kristalle. Unlöslich in Ligroin, mäßig löslich in Benzol und Toluol, leicht löslich in Alkohol.

0,0816 g Subst.: 0,1457 g CO_2, 0,0402 g H_2O.
0,0743 g Subst.: 13,8 ccm N (16°, 750 mm).

$C_8H_{11}O_3N_3$.	Ber.: C 48,7%,	H 5,6%,	N 21,3%.
	Gef.: C 48,7%,	H 5,5%,	N 21,3%.

Die Carbonamidgruppe haftet nur sehr locker am Pyrazolkern. Überließ man den Ester bei gewöhnlicher Temperatur der Einwirkung von 2 Mol alkoholischer Kalilauge, so trat nach einiger Zeit deutlich Ammoniak-Geruch auf. Verdampfte man nach 2 Stunden den Alkohol im Vakuum, so erhielt man als wasserlöslichen Rückstand Kaliumcarbonat, als wasserunlöslichen Anteil den 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäureester (82°).

Carbäthoxyhydrazon des Acetonoxalesters.

Weißes Pulver aus Ligroin. Schmelzpunkt 94,5—95,5°. Der Körper wird lediglich von Ligroin schwer aufgenommen.

0,1433 g Subst.: 0,0668 g H_2O, 0,2595 g CO_2.

$C_{10}H_{16}O_6N_2$.	Ber.: C 49,2%,	H 6,8%.
	Gef.: C 49,4%,	H 6,8%.

Acetylhydrazon des Acetonoxalesters.

Lange Spieße aus Ligroin. Schmelzpunkt 95—96°. Die Löslichkeitsverhältnisse sind dem vorstehend beschriebenen Körper völlig analog.

0,0997 g Subst.: 0,0595 g H_2O, 0,1843 g CO_2.
0,1028 g Subst.: 11,9 ccm N (16°, 747 mm).

$C_9H_{14}O_4N_2$.	Ber.: C 50,5%,	H 6,6%,	N 13,1%.
	Gef.: C 50,4%,	H 6,7%,	N 13,2%.

Benzoylhydrazon des Acetonoxalesters.

Aus Schwerbenzin kristallisiert das Hydrazon in Form glänzender weißer Blättchen aus, die bei 163—164° schmelzen. Sie sind lediglich noch in Alkohol und Aceton leicht löslich, in den übrigen Solventien wesentlich schwerer.

0,0977 g Subst.: 0,0526 g H_2O, 0,2170 g CO_2.

$C_{14}H_{16}O_4N_2$.	Ber.: C 60,8%,	H 5,8%.
	Gef.: C 60,6%,	H 6,0%.

o-Nitrobenzoylhydrazon des Acetonoxalesters.

Der Körper ist allgemein noch schwerer löslich als die entsprechende Benzoylverbindung. Er wird aus Toluol umkristallisiert und schmilzt bei 197—198,5°.

0,1137 g Subst.: 0,0500 g H_2O, 0,2186 g CO_2.

$C_{14}H_{15}O_6N_3$.	Ber.: C 52,3%,	H 4,7%.
	Gef.: C 52,4%,	H 4,9%.

Konstitutionsbeweis für die offenen Hydrazone.

O-Äthyl-acetonoxalester nach Claisen[1]) wurde in der üblichen Weise mit Benzoylhydrazid, ein anderes Mal mit Nitrobenzoylhydrazid umgesetzt. Die Reaktionsprodukte zeigten sofort die bekannten Schmelzpunkte 163—164° und 197—198,5°. Sie waren identisch mit dem Benzoylhydrazon und dem o-Nitrobenzoylhydrazon des Acetonoxalesters.

Ringschlußversuche.

a) Die beiden zuletzt erwähnten Körper wurden 4 Stunden lang in Eisessiglösung gekocht; der Schmelzpunkt war unverändert geblieben.

b) Durch Kochen der Hydrazone in Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure konnte ebensowenig eine Umsetzung erzielt werden.

1) B. **40**, 4908 (1907).

c) Ließ man das Nitrobenzoylhydrazon 1 Stunde lang mit 2 Mol alkoholischer Kalilauge stehen, so erhielt man nach dem Neutralisieren ein durch Aceton leicht zu trennendes Gemisch von o-Nitrobenzoesäure und 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure (256°).

C.

Ausgangsmaterialien:

1-Benzoyl-4-methyl-pyrazolin-3-carbonsäure-methylester.

1 g 4-Methyl-pyrazolin-3-carbonsäure-methylester (Darstellung siehe Teil G) wurde unter sehr guter Kühlung tropfenweise mit 2 g Benzoylchlorid (2 Mol) versetzt. Das Gemisch erhitzte man mit aufgesetztem Steigrohr im Ölbad auf 110°. Nach einer Stunde war die Salzsäureentwicklung beendet. Das in der Kälte schnell ausfallende Rohprodukt wurde nach dem Abpressen auf einem Tonteller 2 bis 3 mal aus Ligroin umkristallisiert (80—90°). Schwer löslich in Wasser und in Ligroin. Schmelzpunkt 89—91°.

0,0707 g Subst.: 7,4 ccm N (20°, 744 mm).
$C_{13}H_{14}O_3N_2$. Ber.: N 11,4%. Gef.: N 11,7%.

1-Benzoyl-3-methyl-5-phenylpyrazolin.

4 g 3-Methyl-5-phenylpyrazolin [1]) wurden analog mit 7 1/2 g Benzoylchlorid umgesetzt. Nach kurzem Erwärmen auf 100° war die Reaktion beendet. Durch starke Abkühlung erhielt man das Rohprodukt in fast quantitativer Ausbeute. Sternförmig gruppierte hellgelbe Kriställchen aus Ligroin (110—120°). Von allen anderen organischen Lösungsmitteln außer Äther wird der Körper leicht aufgenommen. Er schmilzt bei 138—140°.

0,0998 g Subst.: 9,4 ccm N (20°, 744 mm).
$C_{17}H_{16}ON_2$. Ber.: N 10,6%. Gef.: N 10,5%.

Beide Pyrazoline entfärbten Permanganant auffallend langsam.

Die im Folgenden beschriebenen Oxydationsversuche wurden, wenn nichts anderes bemerkt ist, mit beiden Pyrazolinen durchgeführt.

1) v. Auwers und Heimke, A. **458**, 214 (1927).

a) Zu dem in Eisessig gelösten Pyrazolin ließ man langsam unter Kühlung eine konzentrierte wässrige Lösung von Natriumnitrit zutropfen. Nach mehrtägigem Stehen wurde das Ausgangsprodukt unverändert zurückerhalten.

b) In die auf 0° abgekühlte Lösung des Pyrazolins in Eisessig leitete man nitrose Gase (aus Arsentrioxyd und konzentrierter Salpetersäure) ein. Die grüne Lösung wurde selbst nach wochenlangem Stehen unter Verschluß nicht entfärbt.

c) Unter sehr guter Kühlung versetzte man das Pyrazolin mit konzentrierter Salpetersäure. Nach einiger Zeit wurde mit Wasser verdünnt. Der Rückstand des ätherischen Auszuges lieferte eine harzige Schmiere, aus der ein einheitlicher Körper nicht isoliert werden konnte.

d) 1 g Substanz löste man in wenig Eisessig und fügte die theoretisch erforderliche Menge Jod und Natriumacetat hinzu. Ein Verbrauch an Jod konnte nicht beobachtet werden.

e) In Eisessig oder Chloroform gelöst, werden die benzoylierten Pyrazoline durch Brom selbst bei erhöhter Temperatur nicht oxydiert.

Löste man den 1-Benzoyl-4-methylpyrazolin-3-carbonsäureester in elementarem wasserfreiem Brom auf und saugte nach einiger Zeit das überschüssige Brom im Vakuumsexiccator ab, so erhielt man als Rückstand ein Gemisch von Benzoesäure und 4-Methyl-pyrazol-3(5)-carbonsäuremethylester (172°).

f) 1 g Ester wurde mit 0,5 g reinem Kupfer, ein andermal mit 0,1 g Platinmohr, zuletzt mit 0,1 g Palladiummohr mehrere Stunden im Vakuum im Kohlensäurestrom zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. (Badtemperatur 230°). Der Schmelzpunkt war stets um 3—4 Grade erniedrigt. Diese Depression wurde auch beim Erhitzen des Körpers ohne Zusatz eines Katalysators erhalten. Sie ist auf eine geringe Zersetzung und nicht auf eine teilweise Dehydrierung zurückzuführen.

D.

1-Acetyl-4-methyl-pyrazol-3-carbonsäure-methylester.

Den Ausgangsester kochte man 2 Stunden lang auf dem

Wasserbad mit einem Überschuß von Acetylchlorid. Dann goß man von geringen Mengen salzsauren Salzes ab und dampfte zur Trockne. Bei der Vakuumdestillation ging der Ester quantitativ unter 12 mm Druck bei 134° über. Aus Ligroin kristallisiert er in prächtigen sternförmig gruppierten Spießen aus, die sich lediglich noch in Wasser schwer lösen. Der Schmelzpunkt lag bei 98,5—100°.

0,1109 g Subst.: 15,4 ccm N (19°, 744 mm).
$C_8H_{10}O_3N_2$. Ber.: N 15,4%. Gef.: N 15,55%.

Methylierung des 4-Methyl-pyrazol-3-carbonsäuremethylesters.

6 g Ester wurden in einer Lösung von 1,0 g Natrium ($1^1/_{10}$ Mol) in 20 g absolutem Methylalkohol unter Zusatz von 7,5 g Jodmethyl ($1^1/_5$ Mol) unter Rückfluß und Quecksilberverschluß bis zur neutralen Reaktion erhitzt, wozu 2 Stunden erforderlich waren. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde das abgeschiedene Jodnatrium in wenig Wasser aufgenommen. Den Ätherauszug trocknete man über Natriumsulfat. Die Vakuumdestillation lieferte aus dem Ätherrückstand unter 12 mm Druck folgende Fraktionen:

95—108°
108—129°
129—139°.

Nach viermaliger Rektifikation erhielt man 1,5 g einer Fraktion vom Siedepunkt 95° unter 12 mm Druck und 3,0 g einer Fraktion vom Siedepunkt 139° (12 mm).

1,4-Dimethyl-5-pyrazol-carbonsäuremethylester.
($Kp_{12} = 95°$).

Der Ester erstarrte und wurde aus niedrig siedendem Ligroin in büschelförmigen Nadeln erhalten. In allen anderen organischen Lösungsmitteln, auch in Wasser löst er sich leicht. Schmelzpunkt 24,5—25,5°.

0,1065 g Subst.: 16,8 ccm N (20°, 749 mm).
$C_7H_{10}O_2N_2$. Ber.: N 18,2%. Gef.: N 18,2%.

Die optische Untersuchung gelang mit dem unterkühlten Ester:

$$d\,{}^{20,2}_{4} = 1{,}1288 \quad ; \quad d\,{}^{20}_{4} = 1{,}129.$$

$$n_\alpha = 1{,}49094;\ n_{He} = 1{,}49519;\ n_\beta = 1{,}50584 \text{ bei } 20{,}2^0.$$

$$n\,{}^{20}_{\alpha} = 1{,}4910 \quad ; \quad n\,{}^{20}_{He} = 1{,}4953.$$

	M_α	M_{He}	M_β-M_α
Ber. für $C_7H_{10}O_1{}^cO_1{}''$ F N—N=C NII	39,20	39,47	0,88
Gef.	39,53	39,82	1,02
EM	+ 0,33	+ 0,35	+ 0,14
EΣ	+ 0,21	+ 0,23	+ 16%

1,4-Dimethyl-3-pyrazol-carbonsäuremethylester. ($Kp_{12} = 139^0$).

Der Ester war nach einigen Tagen erstarrt. Auf Grund seines sehr unscharfen Schmelzpunktes (28—34°) war er nicht als völlig einheitlich anzusehen. Um ihn zu reinigen, verseifte man ihn und kochte das erhaltene Säuregemisch 8 Stunden lang mit 3%iger alkoholischer Salzsäure. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde das zurückgebliebene Öl in Äther aufgenommen und zur Entfernung der nicht veresterten Säure mit 3 ccm Sodalösung durchgeschüttelt.

Die Analyse lieferte einen um 1% zu niedrigen Wert für Stickstoff. Sie soll bei Gelegenheit, wenn mehr Substanz vorliegt, wiederholt werden. Der Schmelzpunkt des Esters: 35—37° sei daher vorläufig nur unter Vorbehalt angegeben.

1-Acetyl-3,4-dimethyl-5-pyrazol-carbonsäureester.

Die Darstellung des Esters erfolgte in bekannter Weise aus dem 3,4-Dimethyl-5-pyrazol-carbonsäureester und Acetylchlorid. Er siedete unter 14 mm Druck bei 155°, schmolz nach dem Umkristallisieren aus Ligroin bei 82,5—83,5° und unterschied sich in seinen Löslichkeitseigenschaften in nichts von den homologen Körpern.

0,0763 g Subst.: 9,5 ccm N (17°, 751 mm).
$C_9H_{12}O_3N_2$. Ber.: N 14,3%. Gef.: N 14,2%.

E.

Der Durchführung der Versuchsreihe ging eine Prüfung der

Esterifizierungsregel voraus. Man benutzte die 3,5-Dimethyl-4-pyrazol-carbonsäure[1]), die aus Diacetessigester durch Kondensation mit Hydrazinhydrat und nachfolgende Verseifung erhalten wurde. Eine Veresterung konnte selbst nach 8-stündigem Kochen mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure nicht beobachtet werden.

Methylierung des 3,4 (4,5)-Dimethyl-3 (5)-pyrazol-carbonsäuremethylesters.

7 g Ester wurden in der üblichen Weise der Methylierung unterworfen. Nach mehrmaliger Rektifikation waren die isomeren Ester rein. Man erhielt bei 16 mm Druck 1,3 g einer Fraktion vom Siedepunkt 112—114° und 4,4 g einer Fraktion vom Siedepunkt 161°. Die Zwischenfraktion betrug 0,5 g.

1,4,5-Trimethyl-3-pyrazol-carbonsäuremethylester. ($Kp_{16} = 161°$).

Der Ester erstarrte zu hellgelben Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin bei 51—53° schmolzen.

0,1298 g Subst.: 19,35 ccm N (19°, 750 mm).
$C_8H_{12}O_2N_2$. Ber.: N 16,7%. Gef.: N 16,8%.

Der Ester wurde in unterkühltem Zustand optisch untersucht:

$$d\,{}^{20,2}_{4} = 1,1218 \quad ; \quad d\,{}^{20}_{4} = 1,122.$$

$$n_\alpha = 1,50153,\ n_{He} = 1,50567,\ n_\beta = 1,51590 \text{ bei } 20,2°.$$

$$n\,{}^{20}_{\alpha} = 1,5016 \quad ; \quad n\,{}^{20}_{He} = 1,5058$$

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_8H_{12}O_1'O_1''N-N=CNH$ F	43,80	44,09	0,96
Gef.	44,19	44,50	1,06
EM	+ 0,39	+ 0,41	+ 0,10
EΣ	+ 0,22	+ 0,24	+ 10%

1) Inaug.-Diss. von Rosengarten, Jena (1892).

1,3,4-Trimethyl-5-pyrazol-carbonsäuremethyl-ester. ($Kp_{18} = 113^0$).

Wasserklares Öl.

0,0873 g Subst.: 12,9 ccm N (20°, 750 mm).
$C_6H_{12}O_2N_2$. Ber.: N 16,7%. Gef.: N 16,6%.

Die optische Untersuchung lieferte folgende Resultate:

$$d\,{}^{20,2}_{4} = 1,1011 \quad ; \quad d\,{}^{20}_{4} = 1,101.$$

$$n_\alpha = 1,49046,\ n_{He} = 1,49472,\ n_\beta = 1,50526 \text{ bei } 20,2.$$

$$n\,{}^{20}_{\alpha} = 1,4906 \quad ; \quad n\,{}^{20}_{He} = 1,4948.$$

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_6H_{12}O_1'O_1''N-N\cong CNH$ F	43,80	44,09	0,96
Gef.	44,17	44,50	1,13
EM	+ 0,37	+ 0,41	+ 0,17
EΣ	+ 0,22	+ 0,24	+ 18°

Die Ester sind in Wasser und Ligroin mäßig, in Äther leicht löslich.

Pikrate konnten nicht gewonnen werden.

Verseifung der Ester.

Die isomeren Ester wurden durch Kochen ihrer alkoholischen Lösung mit der 1½fach molekularen Menge Natronlauge verseift. Nach Beendigung der Reaktion verdampfte man den Alkohol, nahm den Rückstand in wenig Wasser auf und fällte mit verdünnter Schwefelsäure.

1,4,5-Trimethyl-3-pyrazol-carbonsäure.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser schmolz die Säure bei 202,5—204°. In Alkohol ist sie leicht löslich, schwerer in Benzol.

0,0847 g Subst.: 13,9 ccm N (21°, 751 mm).
$C_7H_{10}O_2N_2$. Ber.: N 18,2%. Gef.: N 18,4%.

1,3,4-Trimethyl-5-pyrazol-carbonsäure.

Die Säure wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert.

Sie schmilzt bei 175,5—177,5°. In siedendem Wasser ist sie sehr schwer löslich.

0,0955 g Subst.: 15,35 ccm N (18°, 749 mm).
$C_7H_{10}O_2N_2$. Ber.: N 18,2%. Gef.: N 18,2%.

Veresterung der isomeren Säuren.

Beide Säuren wurden 5 Stunden lang mit der 20-fachen Gewichtsmenge 3%iger methylalkoholischer Salzsäure gekocht. Die 1,3,4-Trimethyl-5-pyrazol-carbonsäure wurde unverändert zurückerhalten.

Der mit der isomeren Säure angesetzte Versuch lieferte nach dem Abdestillieren des Alkohols ein Öl, das mit Äther aufgenommen und zur Entfernung eventuell nicht veresterter Säure mit 3 ccm Sodalösung durchgeschüttelt wurde. Der Ätherrückstand war der bekannte 1,4,5-Trimethyl-3-pyrazol-carbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 51—53°.

Aus der Sodalösung konnte keine Ausgangssäure zurückerhalten werden.

Abspaltung von Kohlendioxyd aus den isomeren Säuren.

Man erhitzte die Säure in einem kleinen schiefgestellten Destillierkölbchen über ihren Schmelzpunkt. Das schräg nach oben gerichtete Abflußrohr wurde durch Wasser gekühlt. Sobald die Entwicklung von Kohlendioxyd beendet war (Prüfung mit Kalkwasser!), wurde der Kolben umgestellt und die entstandene Base abdestilliert.

1,4,5-Trimethyl-pyrazol.

Aus der zugehörigen Säure (202,5—204°) erhielt man den Körper in guter Ausbeute als helles wasserklares Öl, das zwischen 175° und 176° siedete. Das Pikrat wurde beim Umkristallisieren aus Äthylalkohol in Form hellgelber Nädelchen vom Schmelzpunkt 175—176° erhalten, die sich durch Schwerlöslichkeit in Wasser, Alkohol, Benzol und Äther auszeichneten.
Die geringen Substanzmengen ließen nur noch eine Verbrennung des Pikrates zu:

0,0976 g Subst.: 18,5 ccm N (22°, 745 mm).
$C_{12}H_{13}O_7N_5$. Ber.: N 20,7%. Gef.: N 20,9%.

1,3,4-Trimethyl-pyrazol.

Der Körper siedet bei 160° und ist ein farbloses, in den organischen Lösungsmitteln leicht lösliches Öl. Sein Pikrat bildet, aus Wasser umkristallisiert, zackige etwas dunklere, bei 163,5 bis 164,5° schmelzende Blättchen. Sie sind in Äther praktisch unlöslich, in kaltem Benzol sowie in heißem Äthylalkohol dagegen erheblich leichter löslich als das isomere Pikrat.

0,0952 g Subst.: 18,1 ccm N (22°, 745 mm).
$C_{12}H_{13}O_7N_5$. Ber.: N 20,7%. Gef.: N 21,0%.

Zerlegung des angeblichen 1,3,4-Trimethyl-pyrazols (nach Kohlhaas) in seine Isomeren.

Nach der Vorschrift von v. Auwers und Kohlhaas[1]) erhielt ich bei der Kondensation von Oxymethylen-äthyl-methyl-keton mit Methylhydrazin einen Körper, der auf Grund seines unscharfen Siedepunktes (160—175°) als ein Gemisch von Isomeren anzusehen war. (Kohlhaas hatte 163—165° angegeben). Trennung durch einfache Destillation war unmöglich. Das Pikrat zeigte den von Kohlhaas beobachteten Schmelzpunkt 147—148°, der sich durch Umkristallisieren aus Wasser nicht änderte.

Dreimaliges Ausziehen mit nicht zu viel heißem Äthylalkohol ließ das 1,4,5-Trimethylpyrazol schmelzpunktsrein zurück. Die vereinigten Mutterlaugen wurden stark eingeengt und noch heiß von dem zuerst ausfallenden abgegossen. Aus der erkaltenden Lösung kristallisierten verfilzte Nädelchen des isomeren Pikrates aus. Es schmolz bei 162—162,5°.

F.

Aus der 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure entstand bei verschiedenen Reaktionen ein hellbrauner sandiger Körper, der sich durch vollständige Unlöslichkeit in sämtlichen organischen Lösungsmitteln, auch in Wasser auszeichnete. Ein Schmelzpunkt

1) A. **437**, 44 (1924).

wurde nicht erhalten, wenigstens nicht unterhalb 320°. Eine Möglichkeit, den Körper zu reinigen, war damit ebensowenig vorhanden, wie ein Kriterium für die Reinheit. Die Analyse stimmte auf ein Diketopiperazinderivat:

0,1195 g Subst.: 26,8 ccm N (16°, 750 mm).
$C_{10}H_8O_2N_4$. Ber.: N 25,9%. Gef.: N 25,7%.

In Einklang mit dieser Auffassung steht der beim Kochen mit verdünnter Natronlauge leicht eintretende Übergang in 3,5-Methyl-pyrazolcarbonsäure.

Diese Aufspaltbarkeit zur Ausgangssäure wurde in gleicher Weise bei allen von mir erhaltenen Diketopiperazinen beobachtet.

Die einzelnen Operationen, die einen mehr oder minder großen Prozentsatz von Diketopiperazin lieferten, wurden stets nach bekannten Methoden durchgeführt, sodaß sich eine nähere Beschreibung erübrigt. Die Ergebnisse sind in dem theoretischen Teil tabellarisch niedergelegt.

Bei der 4-Brom-3,5-methyl-pyrazol-carbonsäure ist die Neigung zur Bildung von Diketopiperazin noch stärker ausgeprägt.

In seinen Eigenschaften schließt sich der graubraune Körper dem zuerst erwähnten Piperazin durchaus an. Auf eine Analyse wurde aus naheliegenden Gründen verzichtet.

Die 3,5-Phenyl-pyrazol-carbonsäure[1]) reagiert mit o-Nitrobenzoylchlorid unter Bildung eines gelbgrünen unlösbaren Diketopiperazins.

Bei der 4-Methyl-3 (5)-pyrazol-carbonsäure wurde die Erscheinung nur in sehr untergeordnetem Maße beobachtet.

Die 3,4 (4,5)-Dimethyl-5 (3)-pyrazol-carbonsäure wurde durch Behandlung mit o-Nitrobenzoylchlorid restlos in Diketopiperazin überführt. Der entstehende Körper ist in Aceton mäßig und in geschmolzenem Kampher sehr wenig löslich. Durch Umkristallisation aus viel Äthylalkohol konnte er gereinigt werden. Die hellbraunen Nädelchen schmolzen bei 282,5—284,5°.

0,1049 g Subst.: 0,2665 g CO_2, 0,0477 g H_2O.
0,0842 g Subst.: 17,1 ccm N (18°, 744 mm).
$C_{12}H_{12}O_2N_4$ Ber.: C 59,0%, H 4,9%, N 23,0%.
Gef.: C 58,9%, H 5,1%, N 22,8%.

1) Bülow, B. **37**, 2200 (1904).

G.

4-Methyl-pyrazolin-3-carbonsäuremethylester.

Die Entstehung des Körpers aus Diazomethan und Crotonsäureester hatte bereits v. Pechmann beobachtet. Auf eine Isolierung hatte er jedoch verzichtet, da es ihm in erster Linie um das durch Oxydation entstehende Pyrazol zu tun war.

Nach der Pechmann'schen Vorschrift[1]) versetzte man eine ätherische Lösung von Diazomethan (aus 25 ccm Nitrosomethylurethan) mit 10 g Crotonsäuremethylester. Die Lösung wurde 3—4 Stunden lang sich selbst überlassen. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde das gebildete Pyrazolin durch Vakuumdestillation im Wasserstoffstrom aufgearbeitet. Unter 13 mm Druck ging bei 139° ein farbloses Öl über, das zu glänzenden Blättchen erstarrte. Durch Umkristallisation aus niedrig siedendem Ligroin wurden flache rhombische Tafeln erhalten. Schmelzpunkt 34,5—36,5°. Bei längerem Stehen an der Luft zersetzt sich der Körper unter Entwicklung von Stickstoff und Gelbfärbung.

0,1238 g Subst.: 0,2301 g CO_2, 0,0796 g H_2O.
$C_6H_{10}O_2N_2$. Ber.: C 50,7%, H 7,1%.
Gef.: C 50,7%, H 7,2%.

Die optische Untersuchung lieferte folgende Werte:

$$d\ \frac{56,6}{4} = 1,1155.$$

$n_\alpha = 1,49518$, $n_{He} = 1,50113$, $n_\beta = 1,51762$ bei 56,5°.

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_6H_{10}O_1{}^{'}O_1{}^{''}{}^{N}-N=C\ N^{II}$	34,94	35,14	0,70
Gef.	37,16	37,54	1,42
EM	+ 2,22	+ 2,40	+ 0,72
$E\Sigma$	+ 1,56	+ 1,69	+ 103%

4,5-Dimethyl-3-pyrazolin-carbonsäuremethylester.

Die Entstehung des Körpers als Zwischenprodukt bei der Darstellung des entsprechenden Pyrazolcarbonsäureesters wurde bereits in Teil A erwähnt. Bei der Vakuumdestillation im Wasser-

1) B. **33**, 3593 (1900).

stoffstrom ging der Ester unter 14 mm Druck bei 139—140° als hellgelbes, leicht zersetzliches Öl über, das sich in allen organischen Lösungsmitteln außer Ligroin sehr leicht löste.

0,1005 g Subst.: 16,0 ccm N (20°, 750 mm).

$C_7H_{12}O_2N_2$. Ber.: N 17,9%. Gef.: N 17,9%.

Die optische Untersuchung lieferte folgende Resultate:

$$d\,{}^{21,4}_{4} = 1{,}0994 \quad ; \quad d\,{}^{20}_{4} = 1{,}101.$$

$$n_\alpha = 1{,}50046,\ n_{He} = 1{,}50575,\ n_\beta = 1{,}52053 \text{ bei } 21{,}4^0.$$

$$n\,{}^{20}_{\alpha} = 1{,}5011 \quad ; \quad n\,{}^{20}_{He} = 1{,}5064.$$

	M_α	M_{He}	M_β-M_α
Ber. für $C_7H_{12}O_1{}^cO_1{}''N-N=CN^{II}$	39,54	39,76	0,77
Gef.	41,79	42,17	1,41
EM	+ 2,25	+ 2,41	+ 0,64
EΣ	+ 1,44	+ 1,55	+ 83%

3-Methyl-5-pyrazolin-carbonsäuremethylester.

7,5 g Hydrazinhydrat (1½ Mol) versetzte man unter guter Kühlung tropfenweise mit einer konzentrierten alkoholischen Lösung von 13 g Acetylacrylsäureester[1]). Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden lang bei mäßig erhöhter Temperatur stehen gelassen. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels im Vakuum ätherte man erschöpfend aus. Der Ätherrückstand wurde im Vakuum im Wasserstoffstrom rektifiziert. Unter 14 mm Druck ging zwischen 115—118° ein wasserklares, leicht zersetzliches Öl über. Die Ausbeute war gering. Bei der optischen Untersuchung wurden folgende Werte gefunden:

$$d\,{}^{19,4}_{4} = 1{,}1400 \quad ; \quad d\,{}^{20}_{4} = 1{,}1394.$$

$$n_\alpha = 1{,}47340,\ n_{He} = 1{,}47660,\ n_\beta = 1{,}48411,\ n_\gamma = 1{,}49089 \text{ bei } 19{,}4^0.$$

$$n\,{}^{20}_{\alpha} = 1{,}4731 \quad ; \quad n\,{}^{20}_{He} = 1{,}4763.$$

1) Pauly, A. **403**, 150.

	M_α	M_{He}	M_β-M_α	M_γ-M_α
Ber. für $C_6H_{10}O_1{}'O_1{}''N-N=CN^{II}$	34,94	35,14	0,69	1,15
Gef.	34,99	35,19	0,68	1,10
EM	+ 0,05	+ 0,05	— 0,01	— 0,05
EΣ	+ 0,03	+ 0,03	— 0,01	— 0,05

Für die Analyse standen nur noch geringe Mengen eines durch Zersetzung schon schwach gelb gefärbten Körpers zur Verfügung:

0,1411 g Subst.: 24,0 ccm N (17°, 751 mm).
$C_6H_{10}O_2N_2$. Ber.: N 19,7%. Gef.: N 19,4%.

Trotz genauester Einhaltung der hier beschriebenen Versuchsbedingungen gelang es leider nicht, diesen Körper wieder zu erhalten. Bei allen anderen Ansätzen entstand ein kristallisiertes Produkt, das auf Grund seines chemischen Verhaltens und der Analyse als das Hydrazid der Acetylacrylsäure angesehen wurde.

0,0827 g Subst.: 15,6 ccm N (14°, 739 mm).
$C_5H_8O_2N_2$. Ber.: N 21,9%. Gef.: N 21,4%.

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Marburg im Juni 1926 begonnen und Anfang Dezember 1927 abgeschlossen.

Herrn Geheimen Regierungsrat
Professor Dr. K. v. Auwers,
unter dessen Leitung die Arbeit entstand, bin ich für seine rege Anteilnahme und Unterstützung zu großem Danke verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 16. August 1904 wurde ich, Ernst Cauer, in Wiesbaden als Sohn des Verlagsbuchhändlers Karl Cauer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Sinning, geboren. Ich bin preußischer Staatsangehöriger und evangelisch.

Von Ostern 1910 bis Ostern 1913 besuchte ich die Städtische Vorschule in Marburg, von da ab das Gymnasium Philippinum, wo ich am 15. März 1922 das Reifezeugnis erhielt.

Ich studierte dann Chemie an der Philipps-Universität zu Marburg und bestand dort am 20. Juni 1924 das erste Verbandsexamen. Wintersemester 1924/25 und Sommersemester 1925 studierte ich an der Technischen Hochschule und Universität in München, von da ab wieder in Marburg. Das zweite Verbandsexamen, verbunden mit Prüfung in physikalischer Chemie, bestand ich am 20. Mai 1926. Das Rigorosum bestand ich am 20. Januar 1928. Seitdem bin ich als Liebig-Assistent am Chemischen Institut der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg:	v. Auwers, Hensel, Jaeck, Krollpfeiffer, Kutscher, Reißert, Schaefer, Strecker, Take, Thiel, Weigel, Wittig.
in München (T. H.):	Albert, Dorn, Fischer, Lüers, Reindel, Schultz,
in München (U.):	Fajans.